

Glykogenphosphorylase BB – ein geeigneter Herzinfarktmarker ?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Alexandra Fröhlich, geb. Dörfel
aus Darmstadt

Gießen 2000

Aus dem Medizinischen Zentrum für Klinische Chemie, Klinische Immunologie und Humangenetik

Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie

Leiter: Prof. Dr. Dr. N. Katz
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Dr. N. Katz

Gutachter: Prof. Dr. Dr. N. Katz

Gutachter: PD Dr. B. Waldecker

Tag der Disputation: 7. November 2001

Gliederung

1	Einleitung	6
1.1	Glykogenphosphorylase	6
1.1.1	Struktur	6
1.1.2	Regulation der Glykogenphosphorylase	7
1.1.3	Glykogenphosphorylase im ischämischen Herzmuskel	8
1.1.4	Die Isoenzyme	10
1.2	Die Glykogenphosphorylase BB	10
1.2.1	GP als Marker des akuten Myokardinfarkts	10
1.3	Der Myokardinfarkt	11
1.3.1	Zur Pathogenese des Myokardinfarktes	12
1.3.2	Die Therapieverfahren	12
1.4	Diagnose des Myokardinfarkts	13
1.5	Ideale biochemische Infarktmarker	15
1.6	Fragestellung	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Kriterien bei der Zusammenstellung des Patientenkollektivs	16
2.2	Beschreibung des Patientenkollektivs:	16
2.3	Probengewinnung und –verarbeitung	16
2.4	Vorstellung der Vergleichsmarker und deren laborchemische Analysen	17
2.4.1	Kreatinkinase	17
2.4.2	Kreatinkinase MB	18
2.4.3	Myoglobin	19
2.4.4	Troponin T	21
2.4.5	Troponin I	23
2.5	Methode zur GPBB-Bestimmung	23
2.5.1	Testprinzip:	23
2.5.2	Präzision des GPBB-ELISA der Fa. Boehringer-Mannheim	25
3	Ergebnisse	28
3.1	Kumulative Konzentration von Herzmarkern	28
3.2	Zeitintervall vom Infarkteintritt bis zur Überschreitung der Entscheidungsgrenze	30
3.3	Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Unterschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker	31
3.4	Maximale Markerkonzentration im Verlauf eines Myokardinfarktes	33
3.5	Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und maximaler Markerkonzentration	34
3.6	Die Maximalkonzentration von Herzmarkern als Vielfaches der Entscheidungsgrenze	35

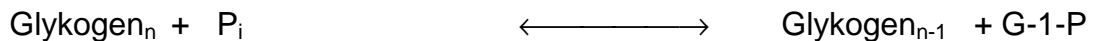
3.7	Ergebnisse als Median	36
3.8	Die Halbwertszeit der Glykogenphosphorylase BB	37
3.9	Referenzbereich der GPBB im Serum Gesunder und Festlegung der Entscheidungsgrenze	38
3.10	Sensitivität	38
3.10.1	Sensitivität der CK	39
3.10.2	Sensitivität der CK-MB Aktivität	40
3.10.3	Sensitivität der CK-MB Masse	41
3.10.4	Sensitivität des Myoglobins	43
3.10.5	Sensitivität des Troponin T	45
3.10.6	Sensitivität des Troponin I	46
3.10.7	Sensitivität der GPBB	47
3.11	Sensitivität von Herzmarkern in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Infarkteintritt und Zeitpunkt der Untersuchung	50
3.12	Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven	52
3.13	Spezifität	55
3.14	Positiver Vorhersagewert der GPBB	56
3.15	Negativer Vorhersagewert der GPBB	57
3.16	Vergleich der Sensitivitäten des GPBB-Tests mit dem Myoglobintest	58
3.17	Vergleich der Sensitivitäten des GPBB-Tests mit dem Troponin I-Test	58
3.18	Kombination von Tests	59
3.18.1	Kombination GPBB oder Myoglobin	59
3.18.2	Kombination GPBB oder Troponin I	60
4	Diskussion	61
4.1	Die Glykogenphosphorylase BB als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	61
4.1.1	Referenzbereich der GPBB im Serum Gesunder und Festlegung der Entscheidungsgrenze	61
4.1.2	Anstiegsgeschwindigkeit der GPBB im Serum von Infarktpatienten	61
4.1.3	Intervall bis zum Erreichen der maximalen GPBB-Konzentration	62
4.1.4	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	62
4.1.5	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	62
4.1.6	Halbwertszeit	63
4.1.7	Sensitivität	63
4.1.8	Spezifität	63
4.2	Myoglobin als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	64
4.2.1	Anstiegsgeschwindigkeit des Myoglobins im Serum von Infarktpatienten	64
4.2.2	Intervall bis zum Erreichen der maximalen Myoglobinkonzentration	64
4.2.3	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	65

4.2.4	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	65
4.2.5	Sensitivität	65
4.3	Troponin T als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	65
4.3.1	Anstiegsgeschwindigkeit des Troponin T im Serum von Infarktpatienten	65
4.3.2	Intervall bis zum Erreichen der maximalen Troponin T-Konzentration	66
4.3.3	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	66
4.3.4	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	66
4.3.5	Sensitivität	66
4.3.6	Spezifität	67
4.4	Troponin I als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	67
4.4.1	Anstiegsgeschwindigkeit des Troponin I im Serum von Infarktpatienten	67
4.4.2	Intervall bis zum Erreichen der maximalen Troponin I-Konzentration	68
4.4.3	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	68
4.4.4	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	68
4.4.5	Sensitivität	68
4.4.6	Spezifität	69
4.5	CK-MB Masse als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	69
4.5.1	Anstiegsgeschwindigkeit der CK-MB Masse im Serum von Infarktpatienten	69
4.5.2	Intervall bis zum Erreichen der maximalen CK-MB Masse	69
4.5.3	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	69
4.5.4	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	70
4.5.5	Sensitivität	70
4.6	CK-MB Aktivität als Infarktmarker	70
4.7	CK als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien	71
4.7.1	Anstiegsgeschwindigkeit der CK im Serum von Infarktpatienten	71
4.7.2	Intervall bis zum Erreichen der maximalen CK-Konzentration	71
4.7.3	Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs	71
4.7.4	Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes	72
4.7.5	Sensitivität	72
4.8	Fazit	72
5	Zusammenfassung	75
6	Abkürzungsverzeichnis	76
7	Literaturliste	78

1 EINLEITUNG

1.1 Glykogenphosphorylase

Cori und Cori entdeckten, daß Glykogen mittels eines Enzyms unter Zugabe von Orthophosphat (P_i) in phosphorylierte Glucose, das Glucose-1-Phosphat, gespalten wird (9). Dieses von ihnen isolierte Enzym, die Glykogenphosphorylase (GP, EC 2.4.1.1), ist das Schlüsselenzym des Glykogenabbaus, welches den initialen Abbau-schritt



P_i = anorganisches Phosphat

G-1-P = Glucose-1-phosphat

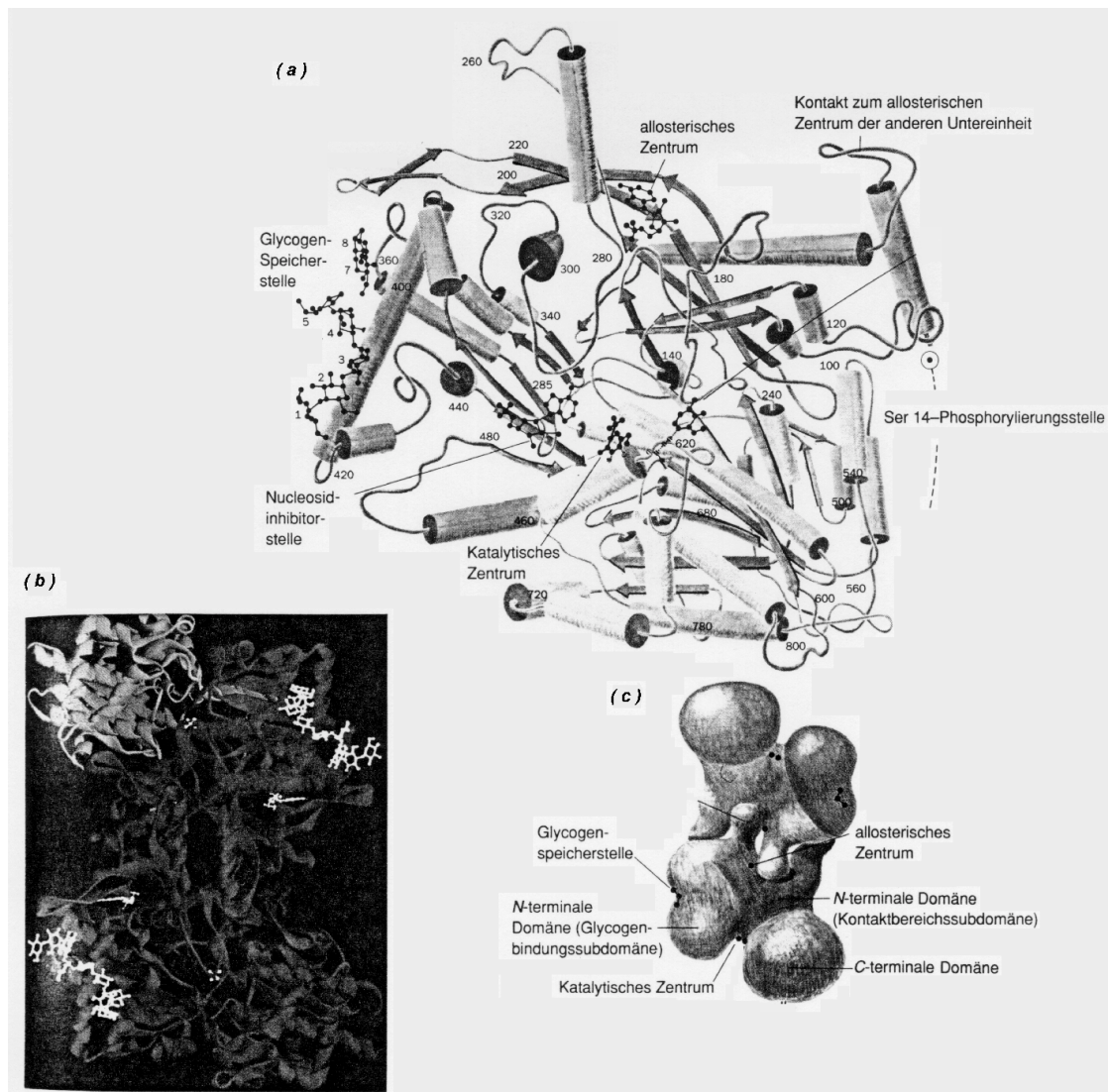
n = Anzahl der Glucosereste

katalysiert. Hierbei wird vom nichtreduzierenden Ende des Glykogens eine Glycosyl-Einheit abgespalten, wobei G-1-P gebildet wird. G-1-P wird durch die Glucosephosphat-Mutase in Glucose-6-Phosphat (G6P) umgewandelt. Im Muskel tritt G6P in die Glycolyse ein, um damit den Bedarf an ATP zu decken. In der Leber, die ein wichtiger Speicher für Glykogen ist, wird G6P hauptsächlich zu Glucose hydrolysiert, diese wird im Blut freigesetzt, um den Blutglucosespiegel anzuheben und vor allem Gehirn und Muskel mit Energie zu versorgen.

1.1.1 Struktur

Die GP ist ein Dimer, das aus identischen Untereinheiten mit je 841 Aminosäureresten (97 kD) besteht. Jede Einheit ist in zwei Domänen unterteilt, eine N-terminale (Reste 1-480) und eine C-terminale Domäne (Reste 481-841). Die N-terminale Domäne ist weiter unterteilt in eine Kontaktsubdomäne, zu der die kaskadenregulierte Aktivations-/Deaktivationsstelle (Serin 14, s.u.) und die Bindungsstelle für den allosterischen Aktivator gehören. Eine weitere Subdomäne der N-terminalen Domäne ist die „Glykogenspeicherstelle“. Das katalytische Zentrum liegt an der Stelle, wo diese beiden Subdomänen an die C-terminale Domäne grenzen (61, 14).

Abbildung 1: Röntgenstruktur der Glykogenphosphorylase im Kaninchenmuskel (61)



1.1.1.1 Legende:

- a) Bänderdiagramm einer Phosphorylase-b-Untereinheit
- b) Computergraphische Darstellung der dimeren GP a
- c) Vereinfachte Darstellung von Teil (b), die die verschiedenen Ligandenbindungsstellen des Enzyms erkennen läßt.

1.1.2 Regulation der Glykogenphosphorylase

Die Geschwindigkeit des Glykogenabbaus wird durch Effektoren wie ATP, G-6-P und AMP allosterisch kontrolliert. Im Muskel wird die GP durch AMP aktiviert und durch ATP und G6P gehemmt. AMP begünstigt bei der GP die Tendenz zur Konformationsumwandlung der inaktiven T-Form in die aktive R-Form, indem es im R-Zustand des Enzyms an dessen allosterisches Zentrum gebunden wird. ATP konkurriert mit AMP um die Bindung an die Phosphorylase, wird jedoch im T-Zustand des Enzyms an das allosterische Zentrum gebunden, so daß es die Konformationsveränderung der T-Form in die R-Form hemmt.

Der allosterischen Kontrolle ist eine Regulation durch Umwandlung der Phosphorylase b (inaktiv) in Phosphorylase a (aktiv) mittels einer bizyklischen Kaskade überlagert. Phosphorylase a unterscheidet sich von Phosphorylase b nur dadurch, daß ein bestimmter Rest, Serin 14, phosphoryliert statt dephosphoryliert vorliegt. Diese Phosphorylierung ist der letzte Schritt einer Regulationskaskade, die folgendermaßen verläuft:

Die Hormone Glucagon und Adrenalin lösen einen Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration aus. cAMP aktiviert das Enzym Proteinkinase; dieses phosphoryliert das Enzym Phosphorylase-Kinase, welches dadurch in seine aktive Form übergeht. Phosphorylase-Kinase wiederum aktiviert unter dem Einfluß von Ca^{2+} die GP durch Phosphorylierung des Serin 14-Rests, die Glykogenphosphorylase b wird zur Phosphorylase a.

Inaktiviert wird die GP durch das Enzym Phosphoprotein-Phosphatase-1, welches sowohl die GP a als auch die Phosphorylase-Kinase dephosphoryliert und so beide modifiziert (61).

Die GP befindet sich in der Zelle in einem Komplex, der aus Glykogen, Adenylatzyklase, Proteinkinase, Phosphorylase b-Kinase, und „debrancher“-Enzym, damit also aus vielen am Glykogenabbau beteiligten Komponenten besteht. Im Herzen ist dieser Komplex mit dem sarkoplasmatischen Retikulum, genauer mit den sarkoplasmatischen Vesikeln, assoziiert (11, 62).

Untersuchungen am ruhenden Skelettmuskel ergaben, daß die Phosphorylase in diesem Komplex komplett in der inaktiven b-Form vorliegt (17).

1.1.3 Glykogenphosphorylase im ischämischen Herzmuskel

Schulze et al. erhielten bereits 1971 experimentelle Hinweise, daß im ischämischen Herzmuskelgewebe GP-Aktivität freigesetzt wird. Sie erklärten dies damit, daß GP in der intakten Zelle einen makromolekularen Komplex mit Glykogen bildet und durch den Abbau von Glykogen im Ischämiezustand ihre feste Bindung in diesem Komplex verliert, löslich wird und in dieser Form aus der Zelle diffundieren kann (56). Der Austritt der GP wird zusätzlich begünstigt durch die im Ischämiezustand erhöhte Permeabilität der Zellmembran, wobei das Enzym vergleichbar mit anderen zytosolischen Enzymen dem Gradienten zwischen intra- und extrazellulärer Konzentration folgt (24).

Der plötzliche Abbau von Glykogen im ischämischen Herzmuskel kommt zustande, indem endogene Katecholamine einen cAMP-Anstieg induzieren, der wiederum über die oben beschriebene Regulationskaskade die Phosphorylasekinase aktiviert und damit letztlich die inaktive GP b in die aktive Phosphorylase a umwandelt (27, 10).

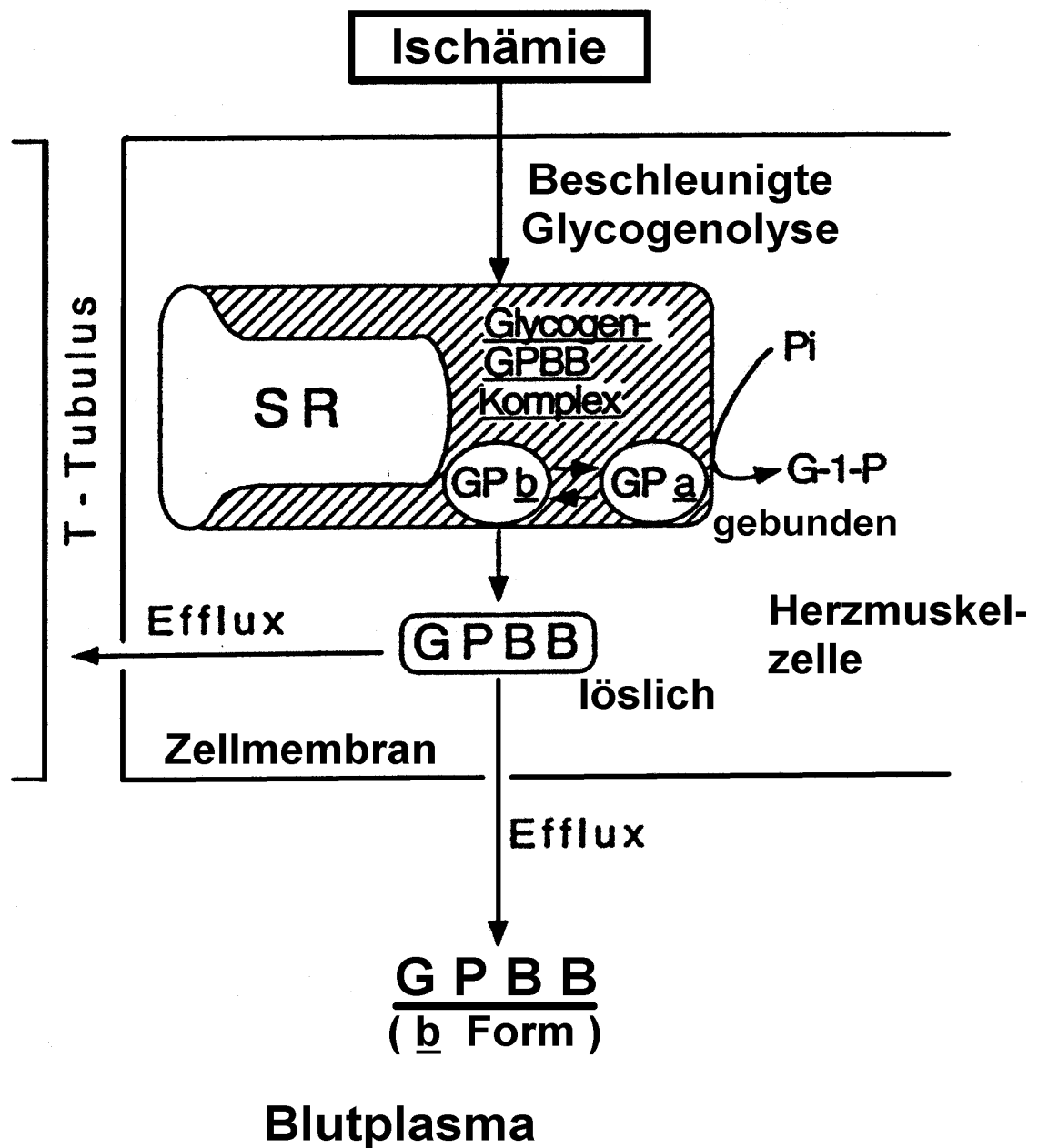
Während der Reperfusionsphase setzt sich der Glykogenabbau fort; er wird allerdings offensichtlich nicht mehr von Phosphorylase a gesteuert, sondern vom intrazellulären Anstieg anorganischen Phosphats (22).

Michael et al. untersuchten im Tiermodell am lebenden Hund das Freisetzungsverhalten der GP im ischämischen Herzen. Sie unterbanden hierzu ein Koronargefäß für 10-75 Minuten, unterbrachen so einen Teil der Sauerstoff- und Ernährungszufuhr des myokardialen Gewebes und maßen die Aktivität der GP in der kardialen Lymphflüssigkeit vor, während und nach diesem Eingriff. Die GP-Aktivität stieg

30 Minuten nach Beginn der Reperfusion am stärksten an und erreichte 60-120 Minuten nach Reperfusionstart die höchsten Werte. Die GP wurde dabei in der b-Form freigesetzt.

Mit zunehmender Dauer der Gefäßokklusion erhöhten sich auch die gemessenen GP-Werte. Sofort nach Beginn der Reperfusion wurden ansteigende GP-Aktivitäten als Ergebnis eines Auswascheffekts des Enzyms aus geschädigten oder abgestorbenen Myokardzellen gemessen. Ohne stattfindende Reperfusion vollzog sich der Auswaschprozeß deutlich langsamer, auch der Enzymanstieg fiel damit geringer aus (39).

Abbildung 2: GPBB im ischämischen Herzen



1.1.4 Die Isoenzyme

Die GP liegt in drei Isoenzymen vor: die MM (Muskel)-, LL (Leber)- und die BB (Brain/Gehirn)-Form. Henion und Sutherland erkannten 1956, daß verschiedene menschliche Gewebe unterschiedliche Typen der GP enthalten, die immunologisch differenzierbar sind (18). Das vorherrschende Isoenzym im menschlichen Körper ist die LL-Form, wie Proux und Dreyfus 1973 feststellten, sie erhielten auch bereits Hinweise darauf, daß die BB-Form der vorherrschende GP-Typ im Hirngewebe ist (47).

Die Isoenzyme der menschlichen GP zeigen eine hohe Übereinstimmung in ihrer Aminosäurefrequenz; das Isoenzym BB stimmt zu 83 % mit dem MM-Typ und zu 80 % mit dem LL-Typ überein, was darauf hinweist, daß die Evolution wenig an der Primärstruktur des gemeinsamen Ausgangsenzyms verändert hat (43).

1.2 Die Glykogenphosphorylase BB

Die Glykogenphosphorylase BB (GPBB) ist im menschlichen Herzmuskel in ebenso großen Anteilen wie im Gehirn enthalten. Sie kommt ferner im Gastrointestinaltrakt, der Blase, der Aorta, in Leber und Hoden in geringeren Mengen vor. Im Fettgewebe und in Skelettmuskel ist sie nur in niedrigen Konzentrationen enthalten (23). GPBB ist mit einem Anteil von 55-90% das im Herz vorherrschende Isoenzym (63). Diese Verteilung weist bereits darauf hin, daß neben dem Vorkommen im Gehirn eine relativ hohe Gewebespezifität der GPBB für myokardiales Gewebe vorliegt, die Vorteile bei der Differentialdiagnose Myokardinfarkt versus Skelettmuskelschaden bringen könnte.

Newgard et al. klonierten und sequenzierten 1988 die GPBB und stellten fest, daß sie 862 Aminosäuren lang ist, verglichen mit 846 und 841 Aminosäuren der Leber- und Muskelisoenzyme. Die genetische Information für dieses Protein ist auf dem Chromosom 20 codiert. Ihr Molekulargewicht beträgt 113 kD (44).

1.2.1 GP als Marker des akuten Myokardinfarkts

Krause et al. untersuchten bereits 1975 die Aktivität der GP im Serum von Infarktpatienten. Die Aktivitätsbestimmung wurde von ihnen zum einen durch die chemische Bestimmung freigesetzten Orthophosphats, zum anderen durch die enzymatische Bestimmung des Phosphorylasereaktionsprodukts Glucose-1-Phosphat in einem gekoppelten Enzymtest vorgenommen. Bei der enzymatischen Bestimmung, in der die NADPH-Kinetik bei 340 nm im UV-Test spektralphotometrisch gemessen wurde, war es nötig, die GP partiell affinitätschromatographisch von Serumproteinen zu trennen und sie durch selektive Bindung an Stärke anzureichern.

Die Untersucher beschrieben deutlich erhöhte GP-Werte im Serum von Infarktpatienten, deren Aktivität zwischen 1,5 und 18 U/l schwankte, während die GP-Aktivität gesunder Probanden unter der Nachweisgrenze ihrer verwandten Methoden lag. GP erschien vier Stunden nach Beginn der Infarktsymptome im Serum und erreichte ihr Aktivitätsmaximum nach etwa 24 Stunden. Nach 96 bis 144 Stunden verschwand es wieder aus dem Blut der Infarktpatienten.

Die acrylamidgelelektrophoretische Auftrennung der GP in ihre Isoenzyme ergab, daß bei den Myokardinfarkten nur das Enzym Isophosphorylase 1, das als Hauptbestandteil der GP im Herzen eine hohe Gewebespezifität besaß und der GPBB entsprechen dürfte, nachweisbar war.

Aus diesen Ergebnissen zogen Krause et al. den Schluß, daß die GP unter Berücksichtigung ihres herzspezifischen Isoenzym Isophosphorylase 1 ein geeigneter Parameter zur Diagnose des akuten Myokardinfarkts ist (26).

Rabitzsch et al. untersuchten 1984 ebenfalls mittels des oben beschriebenen enzymatischen UV-Tests die Aktivität der GP im Serum von Patienten, die einen akuten Myokardinfarkt erlitten, und bestätigten die GP als bedeutsamen diagnostischen Marker. Hierbei stieg die Aktivität der GP bereits nach etwa zwei Stunden über ihren Referenzwert und erreichte 15 Stunden nach Symptombeginn ihr Maximum. In dieser Studie ergaben sich erste Hinweise darauf, daß GP auch als Verlaufsparemeter myokardialer Schädigung bei Koronarbypass-Operationen geeignet sein könnte. Dies wurde später durch Mair et al. bestätigt (48, 37).

Durch die Herstellung polyklonaler Antikörper gegen das GP-Isoenzym BB wurde in den 80er Jahren von Rabitzsch et. al eine technisch weniger aufwendige Möglichkeit zur quantitativen Bestimmung des vielversprechenden Markers geschaffen.

Unter Verwendung dieser GPBB selektiv hemmender Antikörper wurde ein Immuno-inhibitionstest entwickelt, der sich ebenfalls der spektralphotometrischen Messung von NADPH bedient, um die Aktivität der GPBB zu ermitteln. Hierzu wurde die Differenz zwischen Gesamtaktivität der GP und Restaktivität nach der Inhibition des Isoenzym BB berechnet (54, 49).

Wenig später wurde mit Hilfe monoklonaler, nicht kreuzreagierender Mausantikörper gegen GPBB ein ELISA (**e**nzyme-**l**inked **i**mmunosorbent **a**ssay) entwickelt, der in der Lage ist, GPBB-Konzentrationen im Bereich von 0,5-150 µg/l zu messen. Hier wurde der erste Antikörper an die Oberfläche einer Mikrotiterplatte gebunden und die daran gebundenen GPBB-Moleküle wurden mittels eines zweiten, an Meerrettichperoxidase gebundenen Antikörpers nachgewiesen. Mit diesem ELISA wurde das Blut von Patienten nach Koronarbypass-Operationen gemessen und dabei ein signifikanter Anstieg der GPBB-Konzentration beobachtet, die ihr Maximum zwei Stunden nach Beginn der Reperfusion zeigte. Dieser GPBB-Anstieg stellte möglicherweise einen Auswascheffekt der GPBB dar, der auf einen hypoxischen Schaden der Herzmuskelzellen schließen ließ (20).

1995 wurde GPBB in einer Studie von Rabitzsch et al. mit anderen, z. T. bereits lange etablierten Infarktmarkern (CK, CK-MB Masse , Myoglobin, kardiales Troponin T) verglichen. Dabei wurde innerhalb der ersten vier Stunden nach Schmerzbeginn die höchste Sensitivität (0,77) in der Diagnose des akuten Myokardinfarktes beobachtet. GPBB war der einzige Marker, der bei Patienten mit instabiler Angina und reversiblen ST-T-Veränderungen über den Referenzwert erhöht war (50).

Zusammenfassend kann man aufgrund dieser Untersuchungen feststellen, daß die GPBB offensichtlich ein vielversprechender, sensitiver und früh ansteigender Marker ist, der in dieser Studie mit weiteren Infarktmarkern u.a. in Bezug auf Spezifität und Zeitverlauf überprüft werden soll.

1.3 Der Myokardinfarkt

415892 Menschen starben 1997 an Erkrankungen des Herz-/ Kreislaufsystems in der BRD.

1996 wurden in Deutschland 131000 Patienten mit der Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ aus dem Krankenhaus entlassen oder starben dort (58).

1.3.1 Zur Pathogenese des Myokardinfarktes

Ein Myokardinfarkt entwickelt sich häufig aus einer instabilen Myokardischämie und breitet sich von endo- nach epikardial aus. Histologische Untersuchungen der Koronarien zeigen im allgemeinen als Ursache des akuten Verschlusses einen Thrombus. Er ist im Bereich der Stenose durch eine Intimaläsion, häufig mit dem Bild des Deckplattenaufbruchs, entstanden. Vorstufen wurden in Form von Plättchenthromben in sklerotischen Gefäßarealen sowohl histologisch als auch angiographisch nachgewiesen. Zur Anheftung thrombotischen Materials ist im allgemeinen eine höhergradige Schädigung der Gefäßwand mit Freilegung von Fasermaterial und Zellbruchstücken erforderlich. Hierdurch wird, begünstigt durch das Fehlen der antithrombogenen Eigenschaften des atheromgeschädigten Endothels, der Hämostasemechanismus eingeleitet. Er verliert im Fall der degenerativen Gefäßveränderungen seine eigentliche Schutzfunktion für Verletzungen und löst durch Bildung des Gefäßverschlusses eine Gewebsischämie aus.

Diese Ischämie führt in subendokardialen Bereichen bereits nach 30 Minuten zu einer irreversiblen Funktions- und Strukturstörung des Gewebes, welche in den weiter außen liegenden Schichten zunehmend später erreicht wird, so daß der Myokardinfarkt gleichsam wächst.

Das Ausmaß des Infarktareals wird meist durch den Grad der Kollateralisierung des Gewebes bestimmt.

Akutfolgen des Myokarduntergangs können Wandrupturen z. B. mit konsekutivem Links-Rechts-Shunt bei Ventrikelseptumruptur oder Herzbeutel tamponaden sowie Klappeninsuffizienzen aufgrund von Papillarmuskelabrissen sein. Im chronischen Verlauf entwickelt sich innerhalb von 4-6 Wochen eine Narbe, die als akinetisches Gebiet nicht an der Kontraktion teilnimmt oder als Aneurysma eine vermehrte Volumenbelastung der Kammer bedingt. Der nicht seltene plötzliche Herztod resultiert aus Rhythmusstörungen, die durch den Kaliumverlust aus hypoxischen Herzmuskelzellen hervorgerufen werden.

Große klinische Studien belegen, daß eine frühzeitige Reperfusion innerhalb der ersten Stunden z. B. durch Thrombolyse die Akutsterblichkeit beim Myokardinfarkt senkt (59, 19).

1.3.2 Die Therapieverfahren

1.3.2.1 PTCA

Die PTCA ist eine Methode der mechanischen Wiedereröffnung einer oder mehrerer verschlossener Koronararterien. Dabei wird eine große Arterie, häufig die A. femoralis, punktiert und das verschlossene Gefäß mittels eines Führungsdrahtes, der bis zum Abgang der Koronarie aus der Aorta vorgeschoben wird, unter Durchleuchtung sondiert. Nun wird ein aufblasbarer Ballonkatheter entlang des Führungsdrahtes über der Engstelle der Koronarie plaziert, und die Verengung wird durch oft auch mehrmaliges Aufblasen des Ballons mittels sehr hoher Drücke aufgedehnt. Auf diese Weise wird der Blutfluß im nicht mehr versorgten Areal des Myokards wiederhergestellt.

Risiken der PTCA-Behandlung stellen die Dissektion der Koronararterie, Nachblutung der Punktionsstelle und Kontrastmittelallergien mit Todesfolge dar. Restenosen

treten in etwa 30 % der Fälle auf, die meisten innerhalb der ersten sechs Monate (15, 13).

1.3.2.2 Spontane Lyse und Lysetherapie

Bei der spontanen Thrombolyse wird nach dem Verschuß des Koronargefäßes das körpereigene Fibrinolyse-System aktiviert. Hierbei wird aktiviertes Plasminogen in Plasmin verwandelt, welches den Fibrinkomplex auflöst, und häufig, allerdings erst im Verlauf von Tagen, das Gefäßlumen wiedereröffnet. Dieser Vorgang erklärt den Sektionsbefund des „Infarkts ohne Gefäßverschuß“.

Bei der Lysetherapie des Myokardinfarktes werden Medikamente, die das körpereigene Fibrinolyse-System aktivieren, intravenös oder intrakoronar verabreicht. Diese Substanzen (Streptokinase, Urokinase) verwandeln den körpereigenen Stoff Plasminogen in das fibrinolytisch wirksame Plasmin, welches Thromben, die die Gefäßlichtung der Koronarien verschließen, auflöst. Weiterhin zur Lysetherapie eingesetzt werden auch APSAC, ein Plasminogen-Streptokinase-Komplex, und rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator (rtPA). rtPA aktiviert überwiegend am Thrombus gebundenes Plasminogen und läßt die Lysetherapie dadurch nicht im ganzen Körper, sondern speziell im verschlossenen Gefäß wirken, was die Komplikationsrate verringern soll.

Die frühzeitige Anwendung (< 6 h) der Lysetherapie senkt deutlich die Mortalitätsrate und Infarktgröße; sie verbessert die Myokardfunktion und die Überlebenschancen des Patienten.

Risiken der Therapie bestehen in akuten Blutungen und einer allergischen Reaktion im Falle der Verabreichung von Streptokinase. Die Blutungsgefahr schränkt die Verwendbarkeit der Lysetherapie deutlich ein, da diese z. B. bei Hypertonie, Zerebralsklerose, nach kürzlich zurückliegenden chirurgischen Operationen oder Blutungen und bei hohem Alter der Patienten (> 75 Jahre) kontraindiziert ist (5, 12).

1.4 Diagnose des Myokardinfarkts

Die Diagnose des Myokardinfarkts wird aufgrund mehrerer Entscheidungskriterien gestellt. Zu diesen Kriterien zählen z. B.:

- Plötzliche Entwicklung von mehr als 30 Minuten andauernden Brustschmerzen, die mit Arrhythmien, Hypotension, Schock oder Herzversagen einhergehen können.
- ST-Strecken-Hebung oder Senkung, entstehende Q-Wellen und/oder T-Wellen-Inversion im EKG.
- Anstieg kardialer Enzyme (CK-MB, LDH-1, etc.).
- Auftreten von Wandbewegungsabnormalitäten des Herzens in bildgebenden Verfahren (z. B. Echokardiographie) (60).

Normalerweise ist Brustschmerz des Patienten das erste Anzeichen eines beginnenden Infarkts. Bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten verläuft diese Phase jedoch asymptomatisch aufgrund einer diabetischen Polyneuropathie oder mit atypischen Symptomen (Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen, etc.). Auch das einfach durchzuführende, zuverlässige EKG gibt zu Beginn nicht immer sichere Hinweise auf eine kardiale Ischämie. Da eine frühzeitige Diagnosestellung und konsekutive Therapieeinleitung den Myokardschaden deutlich verringert und die Langzeitmortalität und -mortalität des Patienten senkt, werden weitere frühe und zuverlässige dia-

agnostische Entscheidungshilfen benötigt. Dies könnte z.B. ein schnell nach Infarktbeginn ansteigender, herzspezifischer biochemischer Marker leisten (55).

Kann der Arzt aufgrund eines fehlenden Enzymanstiegs einen Infarkt ausschließen und kommt zu einer anderen Diagnose (z.B. stabile Angina pectoris oder eine Inter-costalneuralgie), so ist unter Umständen ein Krankenhausaufenthalt nicht erforderlich, was zu einer Kostensenkung des Kliniksapparats führt - jeder Pfllegetag im Krankenhauswesen kostete 1995 rund 520 DM (58).

Sollte die GPBB die hohen Anforderungen des früheren Anstiegs und der höheren Gewebespezifität erfüllen, wäre zudem die Bestimmung weiterer Marker überflüssig, die Kosten für deren Bestimmung entfielen.

Die z.Zt. zur Verfügung stehenden Marker wie z. B. TnI und TnT sind zuverlässig bezüglich der Spezifität, steigen jedoch zu langsam an im zeitlichen Verlauf des Infarkts. Mehrere Untersuchungen scheinen zu bestätigen, daß GPBB die Erwartungen an Spezifität und Schnelligkeit erfüllt. Dies soll in dieser Studie überprüft und die GPBB mit bisher verwandten Markern direkt verglichen werden.

1.5 Ideale biochemische Infarktmarker

Der ideale Herzinfarktmarker wird von mehreren Autoren folgendermaßen beschrieben (36, 7):

Er sollte

- absolut herzspezifisch sein, um eine zuverlässige Diagnose eines Herzmuskelschadens zu ermöglichen, auch wenn der Patient unter anderen Erkrankungen (v. a. Skelettmuskelschäden, Nierenversagen, Leberschäden, etc.) leidet.
- hochsensitiv sein, um auch kleinere Herzmuskelschäden z. B. bei instabiler Angina oder Myokarditis zu entdecken.
- unterscheiden können zwischen reversiblen und irreversiblen Myokardschaden.
- als Reperfusionmarker einsetzbar sein.
- die Infarktgröße und damit die Prognose des Patienten abschätzen können.
- vor allem zur Frühdiagnose eines Infarkts geeignet sein.
- präzise, rasch und kostengünstig zu messen sein.

1.6 Fragestellung

Diese Studie soll zur Aussagekraft der GPBB als Frühmarker für Myokardinfarkte Stellung nehmen. Dazu wird der Konzentrationsverlauf der GPBB mit den Verläufen sechs anderer, bereits etablierter Infarktmarker, nämlich CK, CK-MB Aktivität, CK-MB Masse, Myoglobin, kardiales Troponin I und kardiales Troponin T, verglichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Kriterien bei der Zusammenstellung des Patientenkollektivs

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die als Notfall mit der Verdachtsdiagnose Myokardinfarkt entweder in die Universitätsklinik Gießen oder in das Kreiskrankenhaus Wetzlar eingeliefert wurden.

Der Myokardinfarkt mußte im weiteren Verlauf durch das EKG, klinische und klinisch-chemische Untersuchungen (Enzym- bzw. Infarktmarkeranstiege) diagnostisch eindeutig gesichert sein. Die Patienten wurden innerhalb von zwei Stunden nach Schmerzbeginn in die Klinik aufgenommen, damit gewährleistet war, den Verlauf der Herzinfarktmarker möglichst frühzeitig untersuchen zu können.

2.2 Beschreibung des Patientenkollektivs:

Von 30 in die Studie aufgenommenen Patienten waren 20 Männer und 10 Frauen im Alter von 42 bis 89 Jahren. Das durchschnittliche Alter aller Patienten betrug 62,0 Jahre. Der Altersbereich der Männer betrug 43 bis 88 Jahre, der Altersbereich der Frauen 42 bis 89 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Männer betrug 62,4 Jahre, das der Frauen 61,3 Jahre.

14 der Patienten wurden mittels einer PTCA (**P**ercutaneous **T**ransluminary **C**orona-**r**y **A**ngioplasty), die vorwiegend im Universitätsklinikum durchgeführt wurde, behandelt. 16 Patienten erhielten eine Lysetherapie bzw. hatten eine Spontanlyse, sie wurden vorwiegend im Kreiskrankenhaus behandelt.

Von den Myokardinfarkten wurden aufgrund der Enzymverläufe und klinischer Beobachtung 18 der Infarkte als schwerere und 12 als leichtere Fälle klassifiziert.

2.3 Probengewinnung und –verarbeitung

Das benötigte Blut wurde den Patienten entweder durch Venenpunktion oder mit Hilfe eines bereits liegenden venösen oder zentralvenösen Zugangs entnommen.

Etwa 15 Minuten nach der Entnahme wurde das in Serumröhrchen befindliche Blut 10 Minuten lang bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert.

Beim Pipettieren des überstehenden Serums wurde darauf geachtet, nicht bis auf den Blutkuchen zu pipettieren, um mögliche Thrombozytenbeimengungen zu vermeiden. Das Serum wurde in mehreren Portionen (max. 500 µl) bei -30°C eingefroren.

Die Messungen von CK, CK-MB Aktivität, CK-MB Masse, Myoglobin, Troponin T, Troponin I und GPBB erfolgten sofort oder nach Auftauen der Proben. Das aufgetaute Probenmaterial wurde sorgfältig durchmischt und nochmals fünf Minuten lang zentrifugiert.

2.4 Vorstellung der Vergleichsmarker und deren laborchemische Analysen

2.4.1 Kreatinkinase

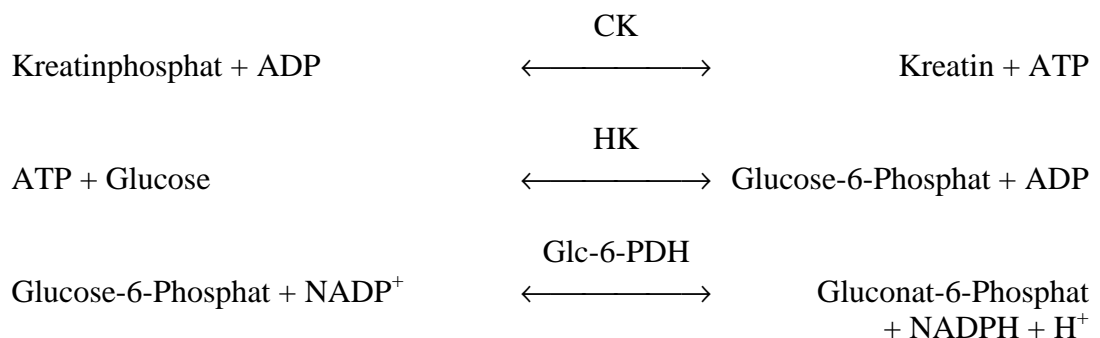
Die Kreatinkinase (CK) ist ein Enzym, das den Transfer energiereicher Phosphate zwischen Adenosintriphosphat und Kreatin katalysiert. Sie kommt in drei Isoenzymen, der MM-, BB- und der MB-Form vor. Die MM-Form ist vorwiegend im Skelettmuskel vorhanden, während das BB-Isoenzym hauptsächlich im Gehirn und in der Niere vorkommt. Im Herzmuskel liegen sowohl die MM- als auch die MB-Form vor.

Die Aktivität der Kreatinkinase überschreitet den Normbereich innerhalb von vier bis acht Stunden nach Infarktbeginn und erreicht ihn wieder nach zwei bis drei Tagen. Die durchschnittliche Maximalaktivität der CK wird 24 Stunden nach Infarktbeginn erreicht, bei erfolgreicher Reperfusion wird die Maximalaktivität jedoch früher erreicht. Die CK ist auch ein geeigneter Marker zur Einschätzung der Infarktgröße.

Die Kreatinkinase ist zwar ein sensibler enzymatischer Detektor des akuten Myokardinfarkts, ihre diagnostische Spezifität wird jedoch dadurch eingeschränkt, daß sie z. B. bei Muskelerkrankungen, Diabetes mellitus, nach sportlicher Anstrengung, Krämpfen oder intramuskulären Injektionen ihren Referenzwert überschreitet und so hinsichtlich der myokardialen Schädigung zu falsch-positiven Ergebnissen führt (1, 4).

Die Aktivität der Kreatinkinase wurde mit Hilfe der „CK-Testlösung NAC aktiviert“ der Firma Boehringer Mannheim bestimmt.

Im Testansatz laufen bei 25° C drei Reaktionen (Meßreaktion, Hilfsreaktion und Indikatorreaktion) ab, wobei ein Produkt der dritten Reaktion, nämlich NADPH, spektralphotometrisch bestimmt wird.



ADP	=	Adenosindiphosphat
ATP	=	Adenosintriphosphat
HK	=	Hexokinase
NADP+	=	Nikotinsäureamid -Adenin-Dinukleotid-Phosphat
NADPH	=	reduzierte Form des NADP
Glc-6-PDH	=	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Indikator der Reaktion ist NADPH, dessen Konzentration spektralphotometrisch bei 340 nm bestimmt wird. Die Konzentrationsänderung pro Zeiteinheit ist proportional der CK-Aktivität im untersuchten Serum. Die Analyse wurde mit Hilfe des Hitachi 717 der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt.

Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe für Frauen bei 70 U/l und für Männer bei 80 U/l. In dieser Studie wurden 75 U/l als geschlechtsunabhängige Entscheidungsgrenze verwendet.

2.4.2 Kreatinkinase MB

Die Kreatinkinase MB (CK-MB) stellt eines von drei zytoplasmatischen Isoenzymen der Kreatinkinase dar und besteht aus den Untereinheiten CK-M und CK-B. Mit einem Anteil von ca. 25 % der Gesamt-CK stellt der Herzmuskel die Hauptlokalisation der CK-MB dar. In geringerem Anteil findet man sie jedoch auch in der Skelettmuskulatur mit ein bis drei % der Gesamt-CK.

Die Aktivität der Kreatinkinase MB überschreitet nach 3-12 Stunden den Schwellenwert, erreicht ihre Maximalaktivität nach durchschnittlich 24 Stunden und kehrt nach zwei bis drei Tagen in den Normalbereich zurück.

Trotz der größeren Herzspezifität der CK-MB gegenüber der CK beobachtet man hier z. B. bei Langstreckenläufern fälschlich erhöhte Werte (1, 4).

In der vorliegenden Studie wurde sowohl die Aktivität als auch die Massenkonzentration der CK-MB bestimmt.

A) Bestimmung der katalytischen CK-MB-Aktivität durch einen Enzymimmuno-inhibitionstest bei 25°C:

Durch Zugabe von Antikörpern gegen CK-M wird die katalytische Aktivität dieser Untereinheiten in der Probe vollständig inhibiert. Die Aktivität der CK-B-Untereinheiten wird im optimierten optischen Test analog zur CK-Gesamtaktivität bestimmt (s.o.). Da das Isoenzym CK-BB im Serum nur in geringen Mengen vorkommt und sich die spezifischen Aktivitäten der CK-M und CK-B kaum unterscheiden, kann aus der gemessenen CK-B-Aktivität durch Multiplikation mit dem Faktor zwei die Aktivität des Isoenzym CK-MB berechnet werden.

Die Analyse wurde mit Hilfe des Hitachi 717 der Firma Boehringer Mannheim durchgeführt.

Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe bei 5 U/l.

B) Bestimmung der CK-MB-Massenkonzentration

Drei-Schritt-Testprinzip:

Im ersten Schritt wird die unverdünnte Patientenprobe auf eine mit CK-MB-Antikörpern beschichtete Glasfasermatrix gegeben. Nach einer dreiminütigen Inkubationszeit wird das Konjugat aus enzymgekoppeltem zweitem Antikörper auf die Glasfasermatrix gegeben, welches eine Bindung mit dem jetzt vorhandenen Antigen-Antikörperkomplex eingeht.

Nach weiteren sieben Minuten Inkubationszeit wird eine Wasch-/Substratlösung hinzugegeben. Die Lösung fließt aufgrund von Kapillarkräften durch die Glasfasermatrix und entfernt die ungebundenen Konjugatbestandteile. Entsprechend der pro-

proportionalen Rate des gebundenen Konjugats wird das Substrat in 4-Methylumbelliferon umgewandelt und nach weiteren vier Minuten Inkubationszeit die Fluoreszenzrate kinetisch gemessen.

Die Bestimmung wurde mit Hilfe des OPUS-Systems der Firma Behring, Marburg durchgeführt.

Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe bei 7 µg/l.

2.4.3 Myoglobin

Myoglobin, das aus einem Polypeptidanteil (Globin) und einer Hämgruppe besteht, ist ein Muskelfarbstoff, welcher für die reversible Bindung und den Transport des Sauerstoffs in quergestreifter Muskulatur und Herzmuskulatur verantwortlich ist.

Es wird bei einem Myokardinfarkt aus den geschädigten Zellen in die Zirkulation freigesetzt und ist bereits ein bis vier Stunden nach Infarktbeginn nachweisbar. Spitzenkonzentrationen des Myoglobins werden deutlich früher (ein bis vier Stunden) nach dem Beginn der Symptome erreicht, als dies bei dem Enzym Kreatinkinase (CK) der Fall ist. Aufgrund seiner geringen Größe bei einem Molekulargewicht von nur 18 kD wird es schnell über den Urin ausgeschieden. Sein schnellerer Anstieg bei einer erfolgten Reperfusion liefert ein zuverlässiges Kriterium für die erfolgreiche Behandlung eines Koronarienschlusses. Ebenfalls lässt sich durch die Menge des freigesetzten Myoglobins die Infarktgröße bestimmen.

Die klinische Wertigkeit des Myoglobins ist eingeschränkt durch seine nur kurzdauernde Erhöhung (< 24 h) im Serum, die die Diagnose eines länger zurückliegenden Infarkts nicht zulässt, und seinen Mangel an Spezifität - bereits eine intramuskuläre Injektion oder größere körperliche Anstrengung, z. B. Sport, lässt die Myoglobinkonzentration ihren Referenzwert übersteigen - was eine Folge des hohen Myoglobingehaltes der Skelettmuskulatur ist (1, 4).

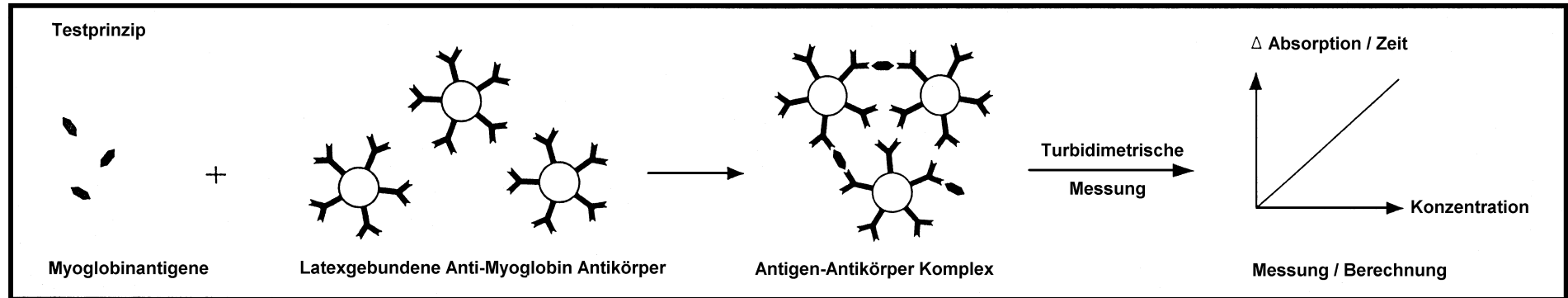
Die Konzentration des Myoglobins wurde mit Hilfe des N-LATEX Myoglobintests der Firma Behring, Marburg bestimmt.

Prinzip der Methode:

Im Testansatz laufen bei 25° C folgende Reaktionen ab:

Mit spezifischen Antikörpern gegen Human-Myoglobin beladene Polystyrol-Partikel werden bei Mischung mit Human-Myoglobin enthaltenden Proben agglutiniert. Die Intensität des Streulichts im Nephelometer ist vom Myoglobingehalt der Probe abhängig, so daß durch Vergleich mit Standards bekannter Konzentrationen der Myoglobingehalt der Probe ermittelt werden kann.

Abbildung 3: Testprinzip des Latex-gekoppelten Myoglobin-Tests



Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe bei 70 µg/l.

2.4.4 Troponin T

Troponin T (TnT) ist ein Regulatorprotein der gestreiften Muskulatur. Es gehört zum Troponinkomplex der dünnen Muskelfilamente, in dem außer Troponin T noch Troponin I (TnI) und Troponin C enthalten sind.

TnT bindet an Tropomyosin und verknüpft damit den Troponinkomplex mit den dünnen Muskelfilamenten. Der größte Anteil des TnT ist in diesem Komplex gebunden, sechs Prozent befinden sich jedoch gelöst im Zytosol. Die verschiedenen Troponine besitzen trotz ihres gemeinsamen Vorkommens in Herz- und Skelettmuskulatur unterschiedliche Aminosäuresequenzen und werden von unterschiedlichen Genen codiert. Dies ermöglicht die Herstellung von Antikörpern, die hochspezifisch für die kardiale Form des Troponin T sind und zur Entwicklung von quantitativen Bestimmungsmethoden dieses Proteins geführt haben.

Viele Studien haben bisher die Zuverlässigkeit dieser Tests in der Diagnose eines myokardialen Schadens bestätigt. Kardiales TnT hat sich auch als hilfreicher, herzspezifischer Marker in der Diagnose des akuten Herzinfarkts erwiesen.

Troponin T übersteigt beim akuten Myokardinfarkt frühestens drei Stunden nach Schmerzbeginn die obere Referenzschwelle und kann bis zu 14 Tage lang erhöht bleiben, was sich bei der Spätdiagnose des Infarkts als nützlich erweist. Maximale Konzentrationen überschreiten häufig den 20-fachen Schwellenwert. Auch als Reperfusionmarker ist Troponin T gut geeignet, da es bei erfolgreicher Wiedereröffnung eines Koronargefäßes schnell ansteigt und ein typisches Freisetzungsprofil (früher Anstieg und hohe Maximalkonzentration im Vergleich zu nicht stattgefundener Reperfusion) zeigt (1, 4).

Testmethode:

Hierbei handelt es sich um einen ELISA, der auf einem Ein-Schritt-Sandwich-Prinzip basiert. Streptavidin-beschichtete Röhrchen dienen als feste Phase, auf die zwei monoklonale Anti-Human-Troponin T-Antikörper sowie die zu untersuchende Probe aufgebracht werden.

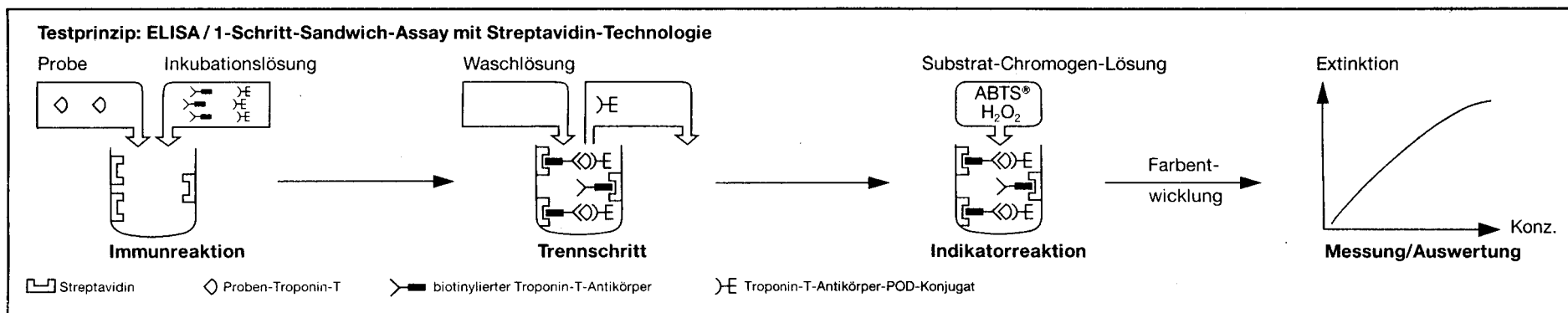
Der zweite Antikörper ist mit Peroxidase (POD) konjugiert und setzt ein später zugegebenes Substrat, ABTS (2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate (6)] + H₂O₂), unter Farbentwicklung um.

Die gemessene Extinktion des Farbstoffs ist direkt proportional zur in der Probe enthaltenen Troponin T-Konzentration.

Das kardiale Troponin T wurde mit Hilfe des Enzymun-Tests der Firma Boehringer Mannheim auf dem ES 600 bestimmt.

Testprinzip: ELISA / 1-Schritt-Sandwich-Assay mit Streptavidin-Technologie

Abbildung 4: Prinzip des Streptavidin-gekoppelten Troponin T-Tests



Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe bei 0,1 µg/l.

2.4.5 Troponin I

Troponin I (TnI) ist eine der drei Untereinheiten des Troponinkomplexes, der den Kontraktionsvorgang der gestreiften Muskulatur reguliert. TnI bindet an ein Aktinmolekül und hemmt die Aktin-Myosin-Interaktionen. Der größte Anteil des Troponin I ist in diesem Komplex gebunden, ein geringer Teil (zwei bis drei Prozent) befinden sich in einem zytosolischen Pool. Auch bei TnI existieren skelettmuskuläre und herzmuskuläre Isoformen. Gegen kardiales Troponin I lassen sich hochspezifische Antikörper herstellen. Diese Antikörper erlauben die genaue Bestimmung des Gehalts an herzspezifischem, kardialem Troponin I im Serum mittels immunometrischer Tests.

Bei einem Myokardinfarkt steigt die kardiale Troponin I-Konzentration 3-12 Stunden nach Schmerzbeginn über den Diskriminationswert, erreicht ihr Konzentrationsmaximum nach etwa 24 h und kehrt nach 5-10 Tagen in den Normalbereich zurück. Die prolongierte Erhöhung des kardialen Troponin I erlaubt auch die retrospektive Diagnose eines länger zurückliegenden Infarkts (1, 4).

Nachweismethode:

Der kardiale Troponin I-Gehalt menschlichen Serums wird mittels eines Sandwich-ELISAs bei 37° C bestimmt.

Dazu wird die zu untersuchende Serumprobe auf eine mit kardialen Troponin I-Antikörpern beschichtete Glasfasermatrix gegeben. Während einer dreiminütigen Inkubationsphase bindet das in der Probe enthaltene kardiale Troponin I-Antigen an die Troponin I-Antikörper. Ein mit dem Enzym Alkalische Phosphatase konjugierter, zweiter Antikörper wird anschließend dazugegeben. Dem entstehenden Sandwichkomplex wird eine 4-Methylumbelliferylphosphat (4-MUP) enthaltende Wasch-/Substratlösung beigelegt. Sie befördert in einem raschen Diffusionsprozeß ungebundenes Konjugat in ein Absorbermedium. Gleichzeitig beginnt die Spaltung des Substrats 4-MUP durch die im Sandwichkomplex gebundene Alkalische Phosphatase zu 4-Methylumbelliferon (4-MU) und Phosphat. 4-MU ist im Gegensatz zu 4-MUP eine fluoreszierende Substanz. Der Anstieg der Fluoreszenz wird kinetisch gemessen und ist der Konzentration des Antigens und damit dem Troponin I-Gehalt der Probe direkt proportional.

Die Bestimmung wurde mit Hilfe des OPUS der Firma Behring, Marburg durchgeführt. Die Entscheidungsgrenze lag laut Herstellerangabe bei 1,5 µg/l. Der Graubereich lag bei 0,6 µg/l - 1,5 µg/l. In dieser Studie wurde zur Erhöhung der Sensitivität eine Entscheidungsgrenze von 0,6 µg/l festgelegt.

2.5 Methode zur GPBB-Bestimmung

Kit der Fa. Boehringer Mannheim

2.5.1 Testprinzip:

Der GPBB-Test arbeitet nach dem Prinzip eines Festphasen-Sandwich ELISA. Es werden mit Streptavidin vorbeschichtete Mikrotiterplatten bzw. entsprechende Teststreifen ver-

2. Material und Methoden

wendet. In die einzelnen Vertiefungen der Platten wird biotinylierter GPBB-spezifischer erster Antikörper pipettiert, der über die Biotin-Streptavidin-Bindung an der Oberfläche der Platte verankert wird. Nach Inkubation und Waschen werden Standardlösungen und Proben (Serum) zugegeben, wobei das GPBB-Antigen an den Antikörper bindet. Nach Inkubation und Waschen wird ein zweiter GPBB-spezifischer monoklonaler Antikörper, der mit Peroxidase (POD) konjugiert ist, zugegeben und inkubiert. Der POD-markierte zweite Antikörper reagiert mit der über den ersten Antikörper bereits gebundenen GPBB. Nach erneutem Waschen wird ein Substratpuffer mit dem Peroxidasesubstrat ABTS zugegeben. Der sich entwickelnde grüne Farbstoff wird zeitabhängig bei 405 nm Wellenlänge gemessen. Je stärker die pro Zeiteinheit gemessene Farbintensität ist, desto größer ist die GPBB-Konzentration der Probe. Die gemessenen GPBB-Extinktionswerte werden unter Verwendung einer Eichkurve mit GPBB-Konzentrationen von 0 / 5,88 / 11,75 / 23,5 / 47 / 94 und 188 µg/l in Konzentrationswerte der GPBB (µg/l) umgerechnet.

Der Meßbereich des Tests beträgt demzufolge 0-188 µg/l. Proben, deren Konzentration die obere Grenze des Meßbereichs übersteigt, werden mit Standardverdünnung in den Meßbereich verdünnt.

2.5.1.1 Im Testkit enthaltene Reagenzien

- a) Testpuffer
- b) GPBB-Antikörper-Biotin (erster Antikörper ; monoklonaler Mausantikörper)
- c) Entstörprotein
- d) GPBB-Antikörper-POD (zweiter Antikörper ; monoklonaler Mausantikörper)
- e) GPBB-Standard in humaner Serummatrix mit einer Konzentration von 188 µg/l
- f) Standardverdünnungslösung
- g) Enzymun-Test[®] Substrat, bestehend aus H₂O₂ in Puffer und Chromogen ABTS[®]
- h) 12 Teststreifen mit jeweils acht streptavidinbeschichteten Vertiefungen (= 96 Vertiefungen pro Platte)
- i) Waschpuffer

Die unter a)-d) aufgeführten Reagenzien dienen zur Herstellung gebrauchsfertiger Lösungen für die Testdurchführung nach der mitgelieferten Testanleitung, die erst unmittelbar vor oder während des Testablaufs angesetzt werden.

2.5.1.2 Testdurchführung

Alle Reagenzien wurden vor Verwendung auf Raumtemperatur gebracht und gut durchmischt.

Antikörperbeschichtung: Die benötigte Anzahl von Teststreifen wurde in einen Rahmen eingesetzt. In deren Vertiefungen wurden jeweils 100 µl der biotinylierten GPBB-Antikörperlösung (erster Antikörper) pipettiert. Die Platte wurde mit einer Staubschutzfolie (die nicht im Kit enthalten war) abgeklebt und eine Stunde bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln inkubiert.

Um überschüssigen ersten Antikörper zu entfernen, wurde nach Ablauf der Inkubationszeit die Platte dreimal mit je 300 µl Waschpuffer per Hand gewaschen und auf absorbierendem Papier ausgeschlagen.

1. Immunreaktion: Jetzt wurden in die Vertiefungen der Platte jeweils 25 µl der Standardverdünnungsreihe bzw. der zu messenden Serumproben pipettiert. Danach wurden 100 µl Probenpuffer (hergestellt aus Testpuffer und Entstörprotein) in jede Vertiefung einge-

2. Material und Methoden

bracht, die Platte wurde erneut mit einer Staubschutzfolie abgeklebt und eine Stunde bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln inkubiert.

Um nicht gebundenes Proben- bzw. Standardmaterial zu entfernen, wurde die Platte erneut drei Mal per Hand mit je 300 µl Waschpuffer gewaschen und auf absorbierendem Papier ausgeschlagen.

2. Immunreaktion: Nun wurden in jede Vertiefung 100 µl POD-konjugierter GPBB-Antikörper (zweiter Antikörper) pipettiert. Die Platte wurde wiederum abgeklebt und eine Stunde bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln inkubiert.

Um überschüssigen zweiten Antikörper zu entfernen, wurde nach Ende der Inkubationszeit die Platte dreimal mit Waschpuffer gewaschen und auf absorbierendem Papier ausgeschlagen.

Indikatorreaktion: Danach wurde in die Vertiefungen der Platte jeweils 100 µl Substrat-Chromogen-Lösung einpipettiert. Eine grüne Färbung begann sich zu entwickeln. Die Platte wurde abgeklebt und 20-40 Minuten (je nach Geschwindigkeit der Farbentwicklung) bei Raumtemperatur unter leichtem Schütteln inkubiert.

Ermittlung der GPBB-Konzentrationen: Daraufhin wurde die Extinktion des grünen Farbstoffs bei 405 nm Wellenlänge mit einem MTP-Reader (MR 3000, Fa. Dynatech) gemessen, der anhand der in jeder Messung erstellten Standardkurve die errechneten Probenkonzentrationen angab.

2.5.2 Präzision des GPBB-ELISA der Fa. Boehringer-Mannheim

2.5.2.1 Intra-Assay-Präzision

Die Intra-Assay-Präzision wurde folgendermaßen ermittelt:

Zwei Proben mit bekannter GPBB-Konzentration wurden jeweils fünfzehn Mal in einem Testlauf gemessen.

Tabelle 1: Intra-Assay-Präzision

	Probe 1	Probe 2
Mittelwert	24,28 µg/l	4,983 µg/l
Standardabweichung	1,001 µg/l	0,413 µg/l
Variationskoeffizient	4,12 %	8,287 %

2.5.2.2 Inter-Assay-Präzision

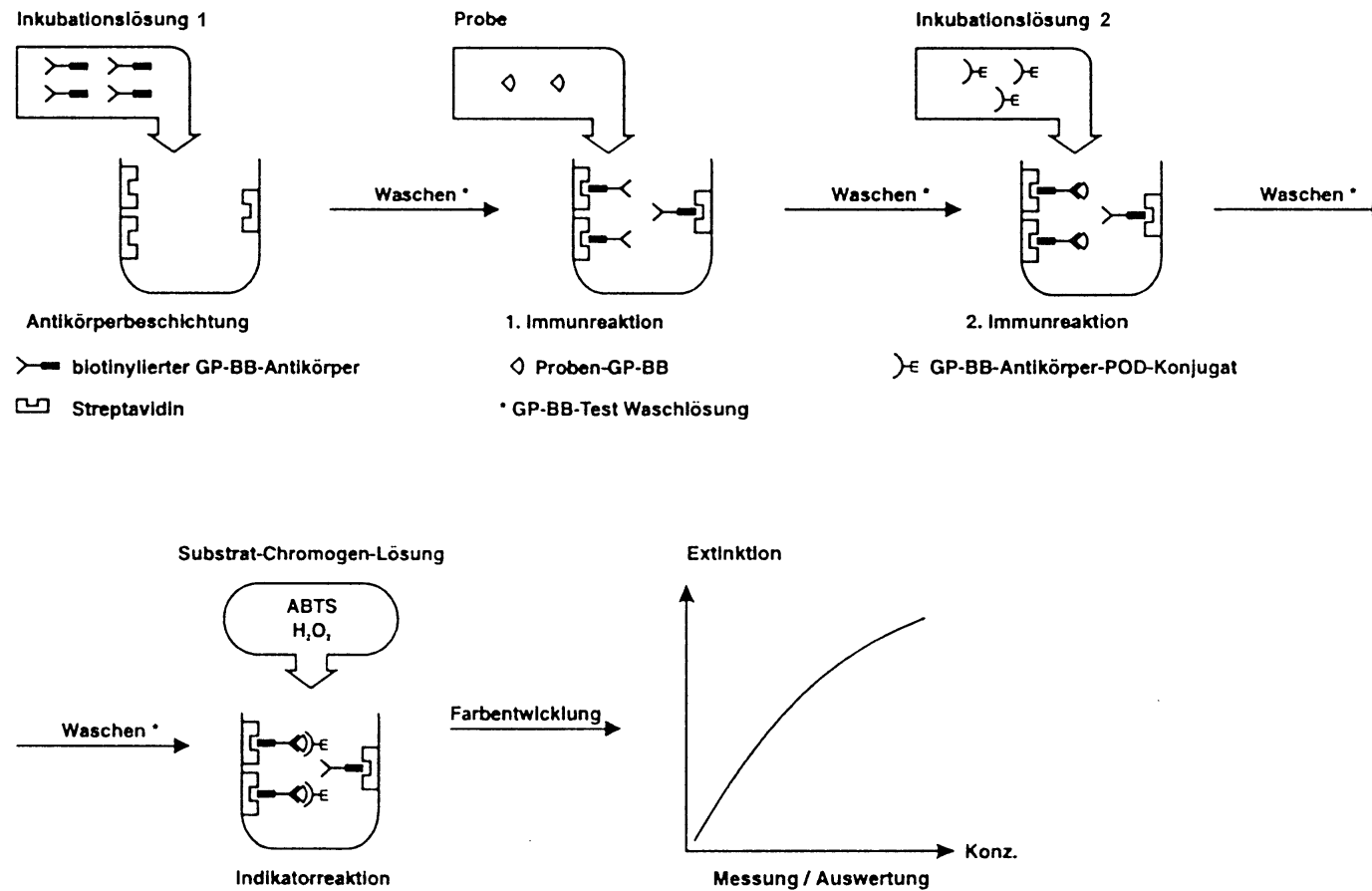
Die Inter-Assay-Präzision wurde folgendermaßen ermittelt:

Zwei Proben mit bekannter GPBB-Konzentration wurden jeweils zehn Mal in aufeinanderfolgenden Testläufen gemessen.

Tabelle 2: Inter-Assay-Präzision

	Probe 1	Probe 2
Mittelwert	24,754 µg/l	4,798 µg/l
Standardabweichung	1,782 µg/l	0,554 µg/l
Variationskoeffizient	7,2 %	11,57 %

Abbildung 5: Testprinzip des Streptavidin-gekoppelten GPBB-ELISAs der Fa. Boehringer-Mannheim



3 ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Validität von GPBB als neuem Herzmarker bei Myokardinfarkt im Vergleich zu bisher eingeführten Infarktmarkern zu evaluieren. Da für den neu entwickelten Suchtest keine Angaben in der Literatur bezüglich Sensitivität, Spezifität sowie der Referenzwerte vorlagen, wurden diese Beurteilungskriterien in dem ersten Teil der Arbeit untersucht.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 30 Patienten die Verläufe der Herzinfarktmarker CK, CK-MB Aktivität, CK-MB Masse, Myoglobin, Troponin T, Troponin I und GPBB zu den Zeitpunkten 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72 und 144 Stunden nach Schmerzbeginn im Blutserum bestimmt.

Die Patienten wurden nach angewandter Therapie in Lyse- bzw. PTCA-Gruppen unterteilt. Die Kurvenverläufe der Marker wurden durch verschiedene Parameter beschrieben:

Kumulative Konzentration von Herzmarkern: Die Fläche unter der Kurve korreliert gut mit der Größe des Infarkts, bzw. mit der Menge zugrundegegangenen Myokardgewebes.

Zeitintervall vom Schmerzbeginn bis zur Überschreitung der Entscheidungsgrenze: Es beschreibt, wieviel Stunden nach Infarktbeginn ein Marker erstmals den Referenzbereich überschreitet und ist ein wichtiger Hinweis auf die Sensitivität des Markers.

Zeitintervall vom Schmerzbeginn bis zur Unterschreitung der Entscheidungsgrenze: Es beschreibt, wieviel Stunden nach dem Infaktereignis ein Marker erhöht nachweisbar ist.

Maximale Konzentration von Herzmarkern: Die Höhe der maximal erreichten Konzentration des Markers im Kurvenverlauf ist ebenfalls ein Hinweis auf die Größe des infarzierten Myokardareals.

Zeitintervall bis zum Erreichen der Maximalkonzentration von Herzmarkern: Der Zeitpunkt, an dem die Maximalkonzentration des Markers erreicht wird, sagt etwas über die Anstiegssteilheit der Kurve aus und damit über die Schwere des Infarkts, da die Marker bei schweren Infarkten ihr Maximum früher erreichen als bei leichten Ereignissen.

3.1 Kumulative Konzentration von Herzmarkern

Die kumulative Konzentration von Herzmarkern wurde durch Integration der Fläche unter der Konzentrationskurve berechnet.

Die kumulative Konzentration der CK betrug bei allen Patienten durchschnittlich 41935 U/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 36747 U/l. Dies entsprach 77% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 47868 U/l.

Die kumulative Konzentration der CK-MB Aktivität betrug bei allen Patienten durchschnittlich 2919 U/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 2746 U/l. Dies ent-

sprach 88% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 3116 U/l.

Die kumulative Konzentration der CK-MB Masse betrug bei allen Patienten durchschnittlich 3782 µg/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 3184 µg/l. Dies entsprach 71% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 4465 µg/l.

Die kumulative Konzentration des Myoglobins betrug bei allen Patienten durchschnittlich 31329 µg/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 29089 µg/l. Dies entsprach 86% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 33890 µg/l.

Die kumulative Konzentration des Troponin T betrug bei allen Patienten durchschnittlich 728 µg/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 632 µg/l. Dies entsprach 76% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 837 µg/l.

Die kumulative Konzentration des Troponin I betrug bei allen Patienten durchschnittlich 4181 µg/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 3994 µg/l. Dies entsprach 91% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 4394 µg/l.

Die kumulative Konzentration der GPBB betrug bei allen Patienten durchschnittlich 3013 µg/l. Bei den Lysetherapierten maß sie 1954 µg/l. Dies entsprach 50% der Konzentration der PTCA-Therapierten. Die kumulative Konzentration betrug bei den PTCA-Therapierten 3878 µg/l.

Tabelle 3: Kumulative Herzmarkerkonzentrationen bei verschiedenen Patientengruppen:

Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK [U/l]	41935	36747	47868
CK-MB Aktivität [U/l]	2919	2746	3116
CK-MB Masse [µg/l]	3782	3184	4465
Myoglobin [µg/l]	31329	29089	33890
Troponin T [µg/l]	728	632	837
Troponin I [µg/l]	4181	3994	4394
GPBB [µg/l]	3013	1954	3878

3.2 Zeitintervall vom Infarkteintritt bis zur Überschreitung der Entscheidungsgrenze

Die Entscheidungsgrenze der CK wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel $3,0 \pm 1,9$ h nach Infarkteintritt bzw. Schmerzbeginn mit einer Bandbreite von 1,1 bis 4,9 h überschritten. Die CK der Lysepatienten überschritt die Entscheidungsgrenze nach $3 \pm 1,1$ h mit einer Bandbreite von 1,9 bis 4,1 h. Die Entscheidungsgrenze wurde bei den PTCA-Patienten von der CK nach $3,1 \pm 2,5$ h mit einer Bandbreite von 0,6 bis 5,6 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze der CK-MB Aktivität wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $1,9 \pm 0,6$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 1,3 bis 2,5 h überschritten. Die CK-MB der Lysepatienten überschritt die Entscheidungsgrenze nach $1,7 \pm 0,5$ h mit einer Bandbreite von 1,2 bis 2,2 h. Die Entscheidungsgrenze der CK-MB wurde bei den PTCA-Patienten nach $2,0 \pm 0,8$ h mit einer Bandbreite von 1,2 bis 2,8 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze der CK-MB Masse wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $2,9 \pm 1,7$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 1,2 bis 4,6 h überschritten. Die CK-MB Masse der Lysepatienten überschritt die Entscheidungsgrenze nach $2,8 \pm 1,0$ h mit einer Bandbreite von 1,8 bis 3,8 h. Die Entscheidungsgrenze der CK-MB Masse wurde bei den PTCA-Patienten nach $3,0 \pm 2,3$ h mit einer Bandbreite von 0,7 bis 5,3 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze des Myoglobins wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $2,1 \pm 1,5$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 0,6 bis 3,6 h überschritten. Das Myoglobin der Lysepatienten überschritt die Entscheidungsgrenze nach $1,8 \pm 0,5$ h mit einer Bandbreite von 1,3 bis 2,3 h. Die Entscheidungsgrenze des Myoglobins wurde bei den PTCA-Patienten nach $2,4 \pm 2,1$ h mit einer Bandbreite von 0,3 bis 4,5 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze des Troponin T wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $2,5 \pm 1,5$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 1,0 bis 4,0 h überschritten. Das Troponin T der Lysepatienten überschritt seine Entscheidungsgrenze nach $2,6 \pm 1,2$ h mit einer Bandbreite von 1,4 bis 3,8 h. Die Entscheidungsgrenze des Troponin T wurde bei den PTCA-Patienten nach $2,4 \pm 1,9$ h mit einer Bandbreite von 0,5 bis 4,3 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze des Troponin I wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $2,4 \pm 1,5$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 0,9 bis 3,9 h überschritten. Das Troponin I der Lysepatienten überschritt seine Entscheidungsgrenze nach $2,4 \pm 1,3$ h mit einer Bandbreite von 1,1 bis 3,7 h. Die Entscheidungsgrenze des Troponin I wurde bei den PTCA-Patienten nach $2,3 \pm 1,7$ h mit einer Bandbreite von 0,6 bis 4,0 h übersprungen.

Die Entscheidungsgrenze der GPBB wurde beim gesamten Patientenkollektiv im Mittel nach $2,0 \pm 0,8$ h nach Infarkteintritt mit einer Bandbreite von 1,2 bis 2,8 h überschritten. Die GPBB der Lysepatienten überschritt ihre Entscheidungsgrenze nach $2,1 \pm 1,1$ h. mit einer Bandbreite von 1,0 bis 3,2 h. Die Entscheidungsgrenze der GPBB wurde bei den PTCA-Patienten nach $1,9 \pm 0,5$ h mit einer Bandbreite von 1,4 bis 2,4 h übersprungen.

Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Überschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker:

Tabelle 4: Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Überschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker:

Zeitintervall bei verschiedenen Patientengruppen [h]			
Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK	3,0	3,0	3,1
CK-MB Aktivität	1,9	1,7	2,0
CK-MB Masse	2,9	2,8	3,0
Myoglobin	2,1	1,8	2,4
Troponin T	2,5	2,6	2,4
Troponin I	2,4	2,4	2,3
GPBB	2,0	2,1	1,9

3.3 Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Unterschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker

Die gesamte Patientengruppe unterschreitet die Entscheidungsgrenze der CK durchschnittlich 74 h nach Infarkteintritt, die CK der Lysetherapierten trat nach 85 h unter die Entscheidungsgrenze. Bei den PTCA-Therapierten unterschreitet die CK diese nach 59 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschreitet die Entscheidungsgrenze der CK-MB Aktivität durchschnittlich 68 h nach Infarkteintritt, die CK-MB Aktivität der Lysetherapierten trat nach 65 h unter die Entscheidungsgrenze. Bei den PTCA-Therapierten unterschreitet die CK-MB Aktivität diese nach 70 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschritt die Entscheidungsgrenze der CK-MB Masse durchschnittlich 59 h nach Infarkteintritt, die CK-MB Masse der Lysetherapierten trat nach 56 h unter die Entscheidungsgrenze. Die CK-MB Masse der PTCA-Therapierten unterschritt diese nach 64 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschritt die Entscheidungsgrenze des Myoglobins durchschnittlich 32 h nach Infarkteintritt, das Myoglobin der Lysetherapierten trat nach 24 h unter die Entscheidungsgrenze. Das Myoglobin der PTCA-Therapierten unterschritt diese nach 40 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschritt die Entscheidungsgrenze des Troponin T durchschnittlich 142 h nach Infarkteintritt, das Troponin T der Lysetherapierten trat nach 144 h unter die Entscheidungsgrenze. Das Troponin T der PTCA-Therapierten unterschritt diese nach 140 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschritt die Entscheidungsgrenze des Troponin I durchschnittlich 99 h nach Infarkteintritt, das Troponin I der Lysetherapierten trat nach 105 h unter die Entscheidungsgrenze. Das Troponin I der PTCA-Therapierten unterschritt diese nach 86 h.

Die gesamte Patientengruppe unterschritt die Entscheidungsgrenze der GPBB durchschnittlich 37 h nach Infarkteintritt, die GPBB der Lysetherapierten trat nach 48 h unter die Entscheidungsgrenze. Die GPBB der PTCA-Therapierten unterschritt diese nach 29 h.

Tabelle 5: Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Unterschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker:

Zeitintervall bei verschiedenen Patientengruppen			
[h]			
Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK	74	85	59
CK-MB Aktivität	68	65	70
CK-MB Masse	59	56	64
Myoglobin	32	24	40
Troponin T	142	144	140
Troponin I	99	105	86
GPBB	37	48	29

3.4 Maximale Markerkonzentration im Verlauf eines Myokardinfarktes

Die Maximalaktivität der CK betrug im Mittel 1006 U/l, bei den Lysepatienten maß sie 796 U/l und bei den PTCA-Patienten 1246 U/l.

Die Maximalaktivität der CK-MB betrug im Mittel 107 U/l, bei den Lysepatienten maß sie 88 U/l und bei den PTCA-Patienten 128 U/l.

Die Maximalkonzentration der CK-MB Masse betrug im Mittel 174 µg/l, bei den Lysepatienten maß sie 136 µg/l und bei den PTCA-Patienten 217 µg/l.

Die Maximalkonzentration des Myoglobin betrug im Mittel 1525 µg/l, bei den Lysepatienten maß es 1242 µg/l und bei den PTCA-Patienten 1849 µg/l.

Die Maximalkonzentration des Troponin T betrug im Mittel 14 µg/l, bei den Lysepatienten maß es 12 µg/l und bei den PTCA-Patienten 16 µg/l.

Die Maximalkonzentration des Troponin I betrug im Mittel 116 µg/l, bei den Lysepatienten maß es 112 µg/l und bei den PTCA-Patienten 120 µg/l.

Die Maximalkonzentration der GPBB betrug im Mittel 101 µg/l, bei den Lysepatienten maß sie 69 µg/l und bei den PTCA-Patienten 128 µg/l.

Tabelle 6: Maximale Markerkonzentration im Verlauf eines Myokardinfarktes

Maximalkonzentration			
Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK [U/l]	1006	796	1246
CK-MB Aktivität [U/l]	107	88	128
CK-MB Masse [µg/l]	174	136	217
Myoglobin [µg/l]	1525	1242	1849
Troponin T [µg/l]	14	12	16
Troponin I [µg/l]	116	112	120
GPBB [µg/l]	101	69	128

3.5 Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und maximaler Markerkonzentration

Die CK erreichte ihre maximale Aktivität in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 17 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte sie diese nach 20 h und bei den PTCA-Patienten nach 14 h.

Die CK-MB erreichte ihre maximale Aktivität in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 11 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte sie diese nach 11 h und bei den PTCA-Patienten ebenfalls nach 11 h.

Die CK-MB Masse erreichte ihre maximale Konzentration in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 12 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte sie diese nach 11 h und bei den PTCA-Patienten nach 13 h.

Das Myoglobin erreichte seine maximale Konzentration in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 5,1 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte es diese nach 5,1 h und bei den PTCA-Patienten ebenfalls nach 5,1 h.

Das Troponin T erreichte seine maximale Konzentration in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 17 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte es diese nach 17 h und bei den PTCA-Patienten nach 18 h.

Das Troponin I erreichte seine maximale Konzentration in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 15 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte es diese nach 17 h und bei den PTCA-Patienten nach 13 h.

Die GPBB erreichte ihre maximale Konzentration in der gesamten Patientengruppe durchschnittlich 9,2 h nach Eintritt des Infarktereignisses, bei den Lysepatienten erreichte sie diese nach 8,7 h und bei den PTCA-Patienten nach 9,6 h.

Tabelle 7: Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Erreichen der maximalen Markerkonzentration.

Zeit bis Erreichen der Maximalkonzentration (h)			
Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK	17	20	14
CK-MB Aktivität	11	11	11
CK-MB Masse	12	11	13
Myoglobin	5,1	5,1	5,1
Troponin T	17	17	18
Troponin I	15	17	13
GPBB	9,2	8,7	9,6

3.6 Die Maximalkonzentration von Herzmarkern als Vielfaches der Entscheidungsgrenze

Je mehr die Maximalkonzentration eines Infarktmarkers seine Entscheidungsgrenze im Verlauf eines Myokardinfarktes überschreitet, um so höher sind in der Regel Sensitivität und Spezifität des Markers.

Die CK überschritt ihre Entscheidungsgrenze maximal um das 13-fache. Im lysetherapierten Patientenkollektiv erreichte die CK das 11-fache ihrer Entscheidungsgrenze, bei den PTCA-Therapierten erreichte sie das 17-fache der Entscheidungsgrenze.

Die CK-MB Aktivität überschritt ihre Entscheidungsgrenze maximal um das 21-fache. Bei den Lysetherapierten erreichte die CK-MB Aktivität maximal das 18-fache, bei den PTCA-Therapierten das 26-fache ihrer Entscheidungsgrenze.

Die CK-MB Masse überschritt ihre Entscheidungsgrenze maximal um das 25-fache. Im lysetherapierten Patientenkollektiv erreichte die CK-MB Masse das 19-fache ihrer Entscheidungsgrenze, bei den PTCA-Therapierten erreichte sie das 31-fache der Entscheidungsgrenze.

Das Myoglobin überschritt seine Entscheidungsgrenze maximal um das 22-fache. Bei den Lysetherapierten erreichte das Myoglobin maximal das 18-fache, bei den PTCA-Therapierten das 26-fache seiner Entscheidungsgrenze.

Das Troponin T überschritt seine Entscheidungsgrenze maximal um das 140-fache. Im lysetherapierten Patientenkollektiv erreichte das Troponin T das 120-fache seiner

Entscheidungsgrenze, bei den PTCA-Therapierten erreichte es das 160-fache der Entscheidungsgrenze.

Das Troponin I überschritt seine Entscheidungsgrenze maximal um das 193-fache. Bei den Lysetherapierten erreichte das Troponin I maximal das 187-fache, bei den PTCA-Therapierten das 200-fache seiner Entscheidungsgrenze.

Die GPBB überschritt ihre Entscheidungsgrenze maximal um das 14-fache. Im lysetherapierten Patientenkollektiv erreichte die GPBB das 9,5-fache ihrer Entscheidungsgrenze, bei den PTCA-Therapierten erreichte sie das 18-fache der Entscheidungsgrenze.

Tabelle 8: Die Maximalkonzentration als Vielfaches der Entscheidungsgrenze

Maximalkonzentration als Vielfaches der Entscheidungsgrenze			
Herzmarker	Gesamt	Pat. mit Lyse	Pat. mit PTCA
CK	13	11	17
CK-MB Aktivität	21	18	26
CK-MB Masse	25	19	31
Myoglobin	22	18	26
Troponin T	140	120	160
Troponin I	193	187	200
GPBB	14	9,5	18

3.7 Ergebnisse als Median

Bei allen bislang angegebenen Werten dieser Arbeit handelt es sich um Durchschnittswerte, soweit nicht anders angegeben. Für alle Parameter wurden daneben die Medianwerte ermittelt.

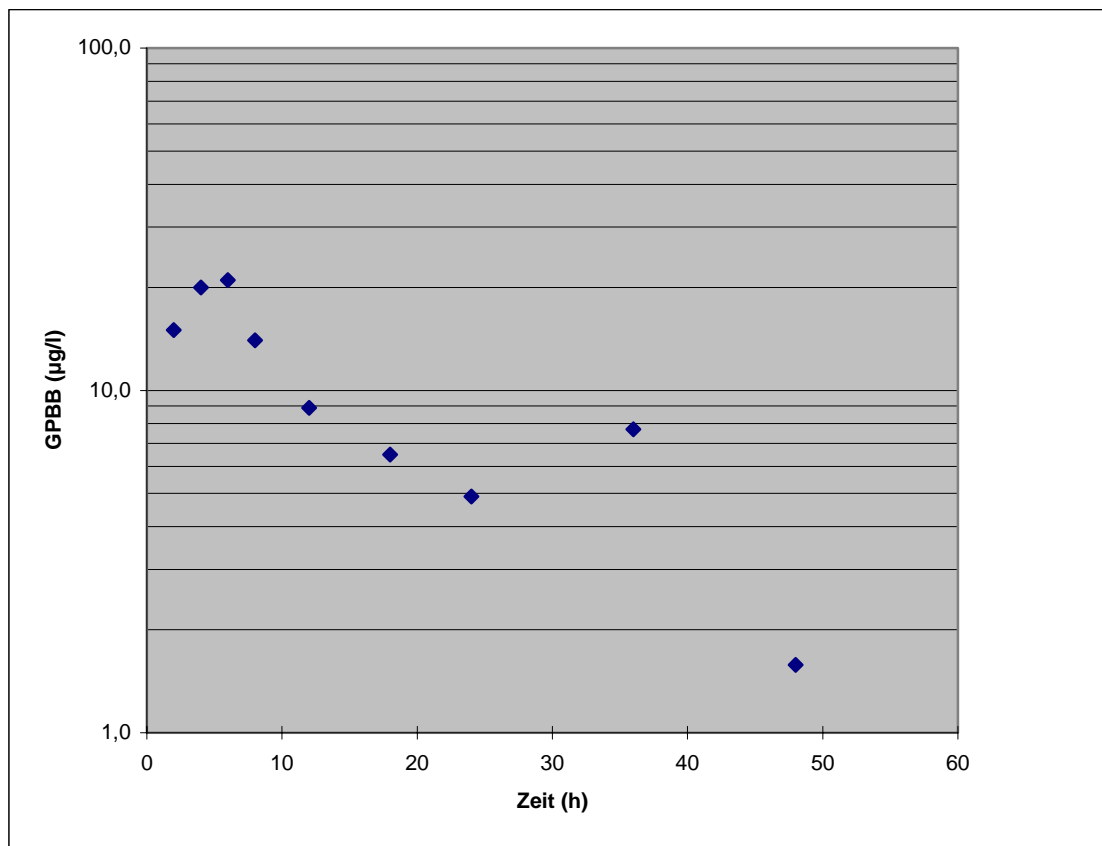
Diese Werte sind in Tabelle 9 wiedergegeben:

Tabelle 9: Median verschiedener Meßergebnisse der untersuchten Herzmarker

Herzmarker	Zeitintervall vom Infarkteintritt bis zur Überschreitung der Entscheidungsgrenze (h)	Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und Überschreitung der Entscheidungsgrenze verschiedener Herzmarker (h)	Zeitintervall zwischen Infarkteintritt und maximaler Markerkonzentration (h)	Maximalkonzentration von Herzmarkern als Vielfaches der Entscheidungsgrenze	Maximale Markerkonzentration im Verlauf eines Myokardinfarktes
GPBB [$\mu\text{g/l}$]	2	28	8	8,8	64,5
Myoglobin [$\mu\text{g/l}$]	2	23	4	18,7	1307,5
Troponin T [$\mu\text{g/l}$]	2,1	140	15	140	14
Troponin I [$\mu\text{g/l}$]	2	125	18	185	111
CK-MB Masse [$\mu\text{g/l}$]	2,3	54	12	16,9	118,5
CK [U/l]	2,3	63	12	10,6	792

3.8 Die Halbwertszeit der Glykogenphosphorylase BB

Die apparente Halbwertszeit der GPBB wurde anhand der Kurvenverläufe des Enzyms berechnet. Danach betrug die Halbwertszeit 6,6 Stunden mit einer Standardabweichung von 2,5 Stunden.

Abbildung 6: Konzentrationsverlauf der Glykogenphosphorylase BB

3.9 Referenzbereich der GPBB im Serum Gesunder und Festlegung der Entscheidungsgrenze

Um die mit dem Boehringer Mannheim-Testkit (BM-Kit) gemessene Konzentration der GPBB eines Normalkollektivs festzustellen, wurde das Blut 115 gesunder Probanden, die im Rahmen ihrer betriebsärztlichen Untersuchung rekrutiert wurden, gemessen. Die erhaltenen Werte waren normalverteilt und ihr Mittelwert betrug $3,61 \mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von $1,83 \mu\text{g/l}$. Der Referenzbereich wurde festgelegt als der Bereich, der 95 % aller Werte Gesunder einschloß ($\bar{x} \pm 2\sigma$). Dieser umfaßte den Konzentrationsbereich von $0-7,28 \mu\text{g/l}$ als Referenzintervall, woraufhin die Entscheidungsgrenze auf den Wert $7,3 \mu\text{g/l}$ festgelegt wurde.

3.10 Sensitivität

Die Sensitivität ist ein Maß für die Empfindlichkeit eines Tests bezüglich der Entdeckung einer entsprechenden Krankheit.

$$\text{Sensitivität} = \frac{\text{Anzahl pathologischer Testergebnisse bei den erkrankten Personen}}{\text{Anzahl erkrankter Personen}}$$

3.10.1 Sensitivität der CK

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 0 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 0 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 0 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 13 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 6 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 21 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 83 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 81 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 86 %.

Sechs Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 90 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 94 %.

Acht Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

12 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 100 %.

36 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 87 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 94 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 79 %.

48 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 83 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 71 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 40 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 44 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 36 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 10 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 6 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 15 %.

Tabelle 10: Sensitivität der CK in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK (Ge- samt)	0	13	83	90	97	100	100	100	87	83	40	10
CK (Pat. mit Lyse- therapie)	0	6	81	94	100	100	100	100	94	94	44	6
CK (Pat. mit PTCA- Therapie)	0	21	86	86	93	100	100	100	79	71	36	15

3.10.2 Sensitivität der CK-MB Aktivität

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 56 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 80 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 25 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 79 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 88 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 69 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

Sechs Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 100 %.

Acht Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

12 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 100 %.

48 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 87 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach

die Sensitivität 88 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 86 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 70 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 75 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 64 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 31 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 31 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 31 %.

Tabelle 11: Sensitivität der CK-MB-Aktivität in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK-MB Aktivität (Gesamt)	56	79	97	100	97	100	100	100	100	87	70	31
CK-MB Aktivität (Pat. mit Lyse- therapie)	80	88	100	100	100	100	100	100	100	88	75	31
CK-MB Aktivität (Pat. mit PTCA- Therapie)	25	69	93	100	93	100	100	100	100	86	64	31

3.10.3 Sensitivität der CK-MB Masse

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 20 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 0 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 40 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 18 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 13 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 25 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 86 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 81 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 92 %.

Sechs Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 97 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 93 %.

12 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 100 %.

36 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 93 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 88 %.

48 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 63 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 63 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 64 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 27 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 25 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 29 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 7 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 6 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 8 %.

Tabelle 12: Sensitivität der CK-MB Masse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK-MB Masse (Gesamt)	20	18	86	97	97	100	100	100	93	63	27	7
CK-MB Masse (Pat. mit Lyse- therapie)	0	13	81	100	100	100	100	100	88	63	25	6
CK-MB Masse (Pat. mit PTCA- therapie)	40	25	92	93	93	100	100	100	100	64	29	8

3.10.4 Sensitivität des Myoglobins

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 50 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 60 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 40 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 57 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 63 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 50 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

Acht Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 93 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 94 %.

12 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 87 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 81 %.

18 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 80 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 75 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 86 %.

24 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 63 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 63 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 64 %.

36 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 50 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 44 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 57 %.

48 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 30 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 25 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 36 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 27 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 29 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 21 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 15 %.

Tabelle 13: Sensitivität des Myoglobins in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
Myoglobin (Gesamt)	50	57	97	97	93	87	80	63	50	30	27	21
Myoglobin (Pat. mit Lyse- therapie)	60	63	100	100	94	81	75	63	44	25	25	25
Myoglobin (Pat. mit PTCA- therapie)	40	50	93	93	93	93	86	64	57	36	29	15

3.10.5 Sensitivität des Troponin T

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 0 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 0 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 0 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 10 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 7 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 14 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 93 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 94 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

Acht Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 100 %.

12 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 100 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 100 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 93 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 94 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 92 %.

Tabelle 14: Sensitivität des Troponin T in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
Tropo- nin T (Ge- samt)	0	10	93	93	97	100	100	100	100	100	100	93
Tropo- nin T (Pat. mit Lyse- therapie)	0	7	94	94	100	100	100	100	100	100	100	94
Tropo- nin T (Pat. mit PTCA- therapie)	0	14	93	93	93	100	100	100	100	100	100	92

3.10.6 Sensitivität des Troponin I

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 30 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 40 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 20 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 40 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 38 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 43 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 90 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 88 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 93 %.

Sechs Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 93 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 94 %.

Acht Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 100 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 100 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 100 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 97 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 94 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 76 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 69 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 85 %.

Tabelle 15: Sensitivität des Troponin I in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

	Sensitivität (%)											
Intervall seit In- farktein- tritt (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
Troponin I (Gesamt)	30	40	90	93	100	100	100	100	100	100	97	76
Troponin I (Pat. mit Lyse- therapie)	40	38	88	94	100	100	100	100	100	100	94	69
Troponin I (Pat. mit PTCA- therapie)	20	43	93	93	100	100	100	100	100	100	100	85

3.10.7 Sensitivität der GPBB

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 14 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 33 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 0 %.

Zwei Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 70 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 78 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 64 %.

Vier Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 90 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 89 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 91 %.

Sechs Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 95 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 100 %.

18 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 80 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 89 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 73 %.

24 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 65 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 78 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 55 %.

36 Stunden nach Infarktbeginn betrug die Sensitivität im Kollektiv aller Patienten 45 %. In der Gruppe der Lysepatienten betrug die Sensitivität 67 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 27 %.

48 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 35 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 44 %.

72 Stunden nach Infarktbeginn zeigte sich in der Gruppe der Lysepatienten eine Sensitivität von 67 %. Bei den PTCA-Patienten errechnete sich eine Sensitivität von 9 %.

144 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses ergab sich beim gesamten Patientenkollektiv eine Sensitivität von 50 %. In der Gruppe der Lysetherapierten entsprach die Sensitivität 44 %. Bei den PTCA-Therapierten zeigte sich eine Sensitivität von 55 %.

Tabelle 16: Sensitivität der GPBB in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei verschiedenen Patientengruppen

Intervall seit In- farktein- tritt (h)	Sensitivität (%)											
	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
GPBB (Gesamt)	14	70	90	95	95	95	80	65	45	35	35	50
GPBB (Pat. mit Lyse- therapie)	33	78	89	100	100	100	89	78	67	44	67	44
GPBB (Pat. mit PTCA- therapie)	0	64	91	91	91	91	73	55	27	27	9	55

3.11 Sensitivität von Herzmarkern in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Infarkteintritt und Zeitpunkt der Untersuchung

In den Tabellen 17 bis 19 sind die Sensitivitäten der verschiedenen Marker für das Gesamtkollektiv (Tabelle 17), für die Lysepatienten (Tabelle 18) und für die PTCA-Patienten (Tabelle 19) zusammengefaßt, um den Vergleich der Marker untereinander zu erleichtern.

Tabelle 17: Sensitivität der Herzmarker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei allen Patienten mit Myokardinfarkt

Sensitivität (%)												
Alle Patienten mit Myokardinfarkt												
Intervall seit In- farktein- tritt (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK	0	13	83	90	97	100	100	100	87	83	40	10
CK-MB Aktivität	56	79	97	100	97	100	100	100	100	87	70	31
CK-MB Masse	20	18	86	97	97	100	100	100	93	63	27	7
Myoglobin	50	57	97	97	93	87	80	63	50	30	27	21
Troponin T	0	10	93	93	97	100	100	100	100	100	100	93
Troponin I	30	40	90	93	100	100	100	100	100	100	97	76
GPBB	14	70	90	95	95	95	80	65	45	35	35	50

Tabelle 18: Sensitivität der Herzmarker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei allen Patienten mit Myokardinfarkt und Lysetherapie

Sensitivität (%)												
Myokardinfarktpatienten mit Lysetherapie												
Intervall seit In- farkteintritt (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK	0	6	81	94	100	100	100	100	94	94	44	6
CK-MB Aktivität	80	88	100	100	100	100	100	100	100	88	75	31
CK-MB Masse	0	13	81	100	100	100	100	100	88	63	25	6
Myoglobin	60	63	100	100	94	81	75	63	44	25	25	25
Troponin T	0	7	94	94	100	100	100	100	100	100	100	94
Troponin I	40	38	88	94	100	100	100	100	100	100	94	69
GPBB	33	78	89	100	100	100	89	78	67	44	67	44

Tabelle 19: Sensitivität der Herzmarker in Abhängigkeit vom Zeitpunkt nach Infarkteintritt bei allen Patienten mit Myokardinfarkt und PTCA-Therapie

Sensitivität (%)												
Myokardinfarktpatienten mit PTCA-Therapie												
Intervall seit In- farktein- tritt (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Herz- marker												
CK	0	21	86	86	93	100	100	100	79	71	36	15
CK-MB Aktivität	25	69	93	100	93	100	100	100	100	86	64	31
CK-MB Masse	40	25	92	93	93	100	100	100	100	64	29	8
Myoglobin	40	50	93	93	93	93	86	64	57	36	29	15
Tropo- nin T	0	14	93	93	93	100	100	100	100	100	100	92
Troponin I	20	43	93	93	100	100	100	100	100	100	100	85
GPBB	0	64	91	91	91	91	73	55	27	27	9	55

3.12 Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven

Die Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität der GPBB von der Entscheidungsgrenze wurde graphisch durch die ROC-Kurve dargestellt. In ein Koordinatensystem, auf dessen x-Achse der Anteil der im Gesamtkollektiv (Gesunde und Kranke) bestimmten, falsch positiven Werte (1-Spezifität) und dessen y-Achse der Anteil der ebenfalls im Gesamtkollektiv richtig als positiv bestimmten Werte (Sensitivität) aufgetragen wurden, sind die Punkte (falsch positiv / richtig positiv) bestimmt und für eine feste Entscheidungsgrenze eingetragen worden.

In dieser Arbeit wurden für die GPBB die ROC-Kurven zu den Zeitpunkten eine, zwei, vier, sechs und acht Stunden nach Infarktbeginn erstellt. Die verwendeten Entscheidungsgrenzen schlossen in Einerschritten den Bereich von 5-10 µg/l ein.

Abbildung 7: ROC-Kurve der GPBB zum Zeitpunkt 1 h nach Infarktbeginn

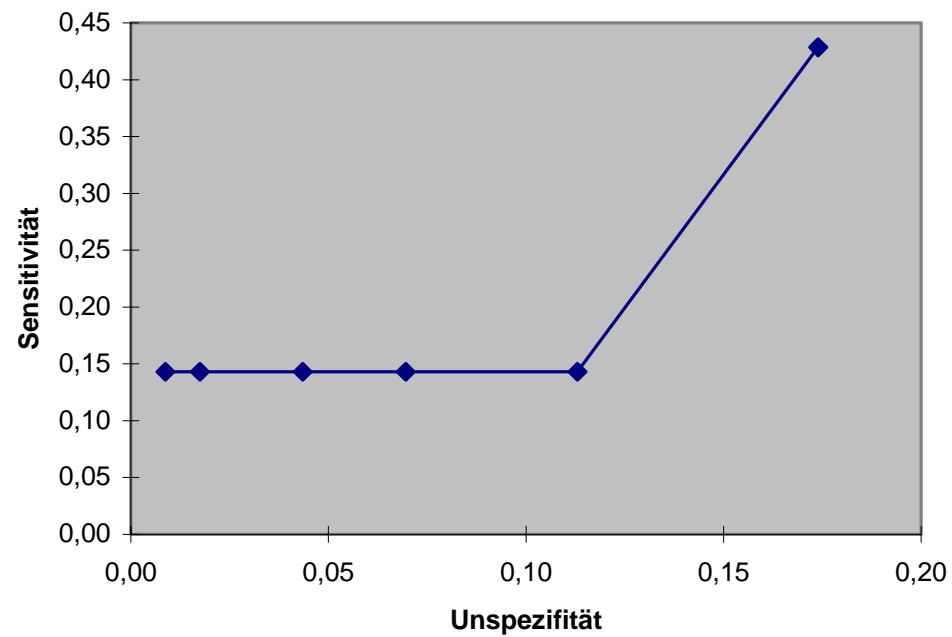


Abbildung 8: ROC-Kurve der GPBB zum Zeitpunkt 2 h nach Infarktbeginn

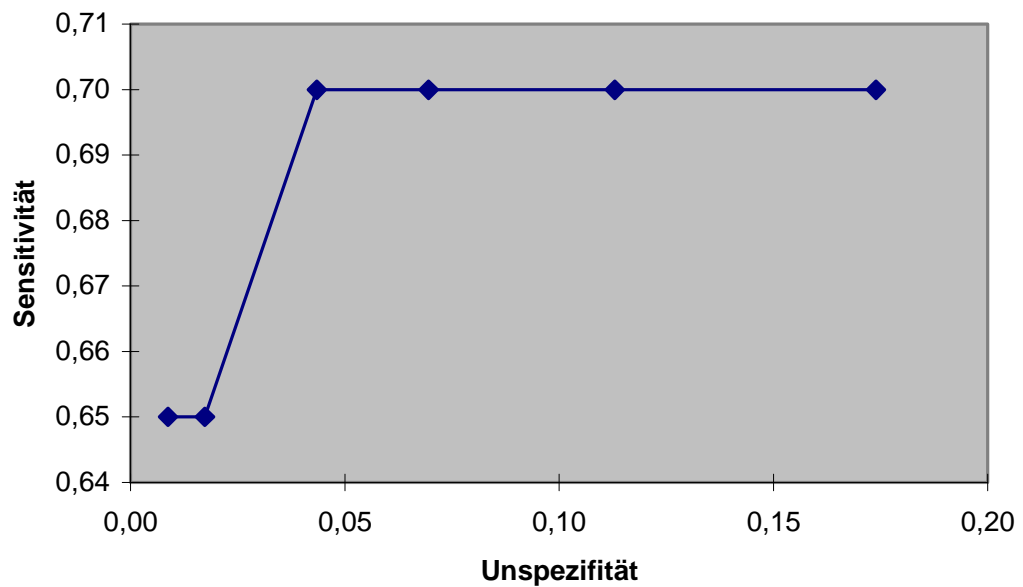


Abbildung 9: ROC-Kurve der GPBB zum Zeitpunkt 4 h nach Infarktbeginn

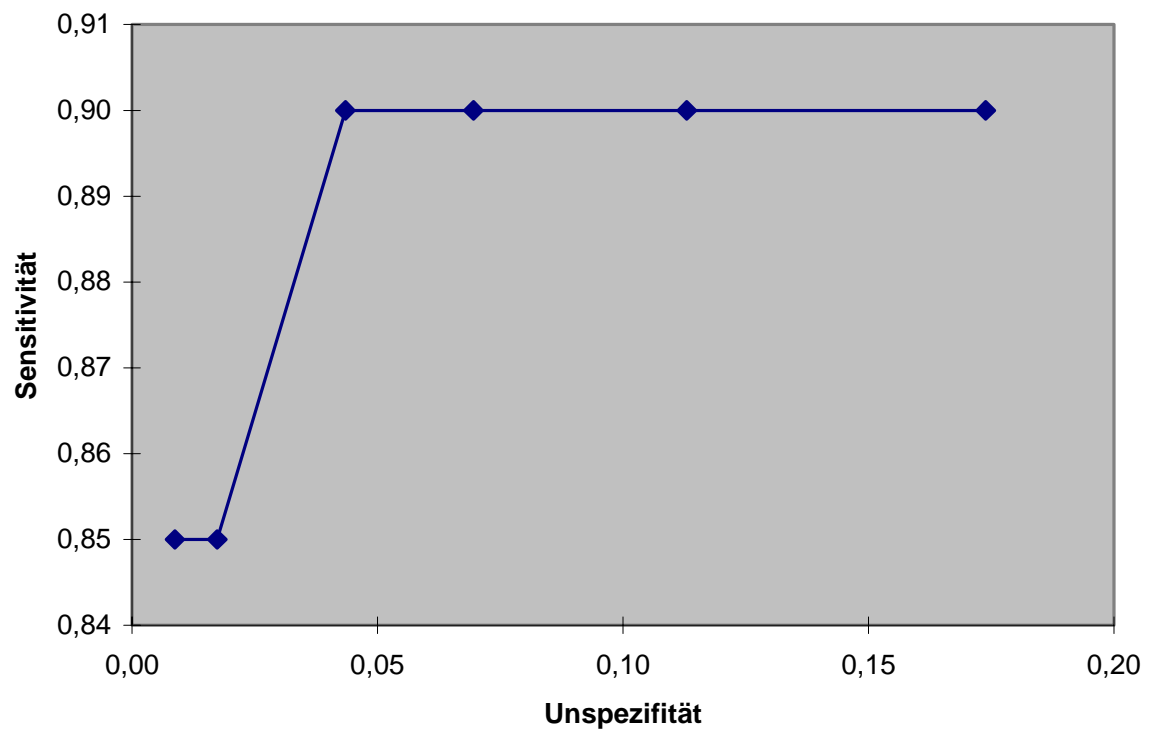


Abbildung 10: ROC-Kurve der GPBB zum Zeitpunkt 6 h nach Infarktbeginn

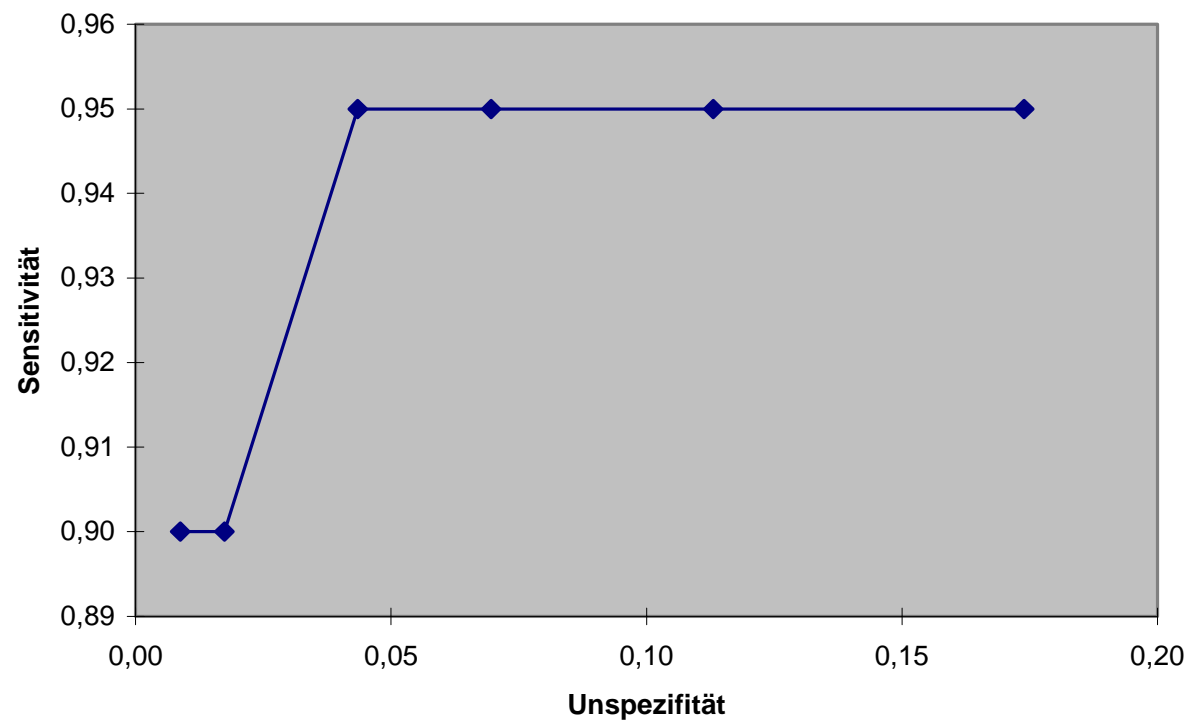
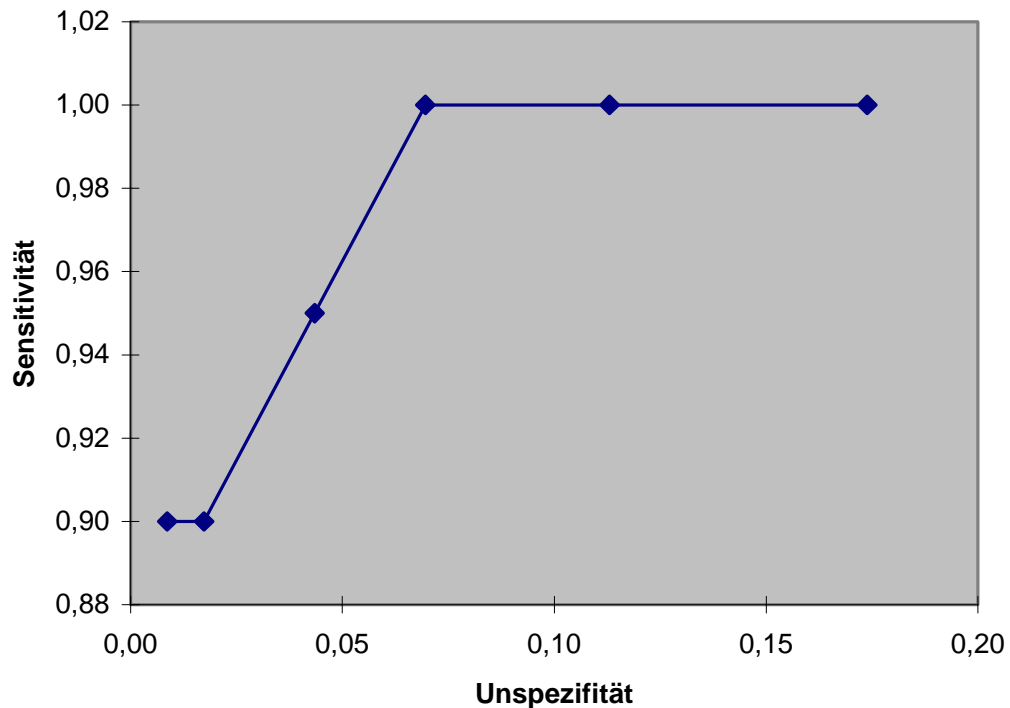


Abbildung 11: ROC-Kurve der GPBB zum Zeitpunkt 8 h nach Infarktbeginn

3.13 Spezifität

$$\text{Spezifität} = \frac{\text{Anzahl negativer Testergebnisse bei den gesunden Personen}}{\text{Anzahl gesunder Personen}}$$

Die Spezifität der GPBB wurde anhand eines Normalkollektivs, das 115 gesunde Personen umfaßte, sowie an drei Störkollektiven bestimmt.

Die Störkollektive bestanden aus Patienten, die entweder an der Leber erkrankt (13 Patienten), an der Niere erkrankt (13 Patienten) oder polytraumatisiert (drei Patienten) waren. Erkrankungen des Herzens wurden bei allen Patienten klinisch ausgeschlossen.

Die Spezifität der GPBB im Normalkollektiv betrug 94 %. In der Gruppe der Leberkranken entsprach die Spezifität 15 %. Im Kollektiv der Nierenkranken maß die Spezifität 92 %. Die Spezifität der GPBB bei den polytraumatisierten Patienten betrug 33 %.

Die durchschnittliche Konzentration der GPBB in der Gruppe der Leberkranken betrug $28,7 \pm 23,8 \mu\text{g/l}$. Im Kollektiv der Nierenkranken maß die Konzentration im

Mittel $4,6 \pm 1,8 \mu\text{g/l}$. Die Durchschnittskonzentration der GPBB bei den polytraumatisierten Patienten betrug $30,3 \pm 21,2 \mu\text{g/l}$.

Tabelle 20: GPBB-Konzentrationen in den Störkollektiven

Lebererkrankte Patienten		Nierenerkrankte Patienten		Polytraumatisierte Patienten	
n=13		n=13		n=3	
Patienten-Identifikationsnr.	GPBB [$\mu\text{g/l}$]	Patienten-Identifikationsnr.	GPBB [$\mu\text{g/l}$]	Patienten-Identifikationsnr.	GPBB [$\mu\text{g/l}$]
264	7,7	260	5,7	286	44,0
268	7,4	261	3,4	287	41,0
275	43,0	266	7,8	289	5,9
278	22,0	270	4,0		
279	28,0	271	3,5		
298	76,0	274	2,3		
137	38,0	280	3,6		
175	7,2	281	2,0		
186	30,0	282	5,0		
455	19,0	284	7,0		
468	5,1	285	6,9		
580	16,0	294	3,6		
206	74,0	295	4,5		

3.14 Positiver Vorhersagewert der GPBB

Der positive Vorhersagewert beschreibt die Aussagekraft eines Testergebnisses, d.h. die Wahrscheinlichkeit, daß die Krankheit vorliegt, wenn der Test positiv ist.

$$\begin{aligned} \text{Positiver Vorhersagewert} &= \frac{\text{Anzahl positiver Testergebnisse bei den kranken Personen}}{\text{Anzahl positiver Testergebnisse in beiden Gruppen}} \\ &= \frac{\text{Sensitivität} \cdot \text{Prävalenz (Anteil kranker Personen)}}{\text{Anteil positiver Testergebnisse in beiden Gruppen}} \end{aligned}$$

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug der positive Vorhersagewert 32 %, nach zwei Stunden maß er 67 %, nach vier Stunden 72 %, nach sechs Stunden 73 % und nach acht bzw. 12 Stunden ebenfalls 73 %. Der positive Vorhersagewert ergab 18 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses 70 %, 24 Stunden danach betrug er 65 %, 36 Stunden danach 56 %, 48 Stunden danach 50 %, 72 Stunden danach ebenfalls 50 % und stieg nach 144 Stunden auf 59 % an.

Dies bedeutet z.B., daß ein Patient, dessen Testergebnis 2 h nach angenommenem Infarktbeginn positiv war, mit einer Wahrscheinlichkeit von 67 % krank ist.

Tabelle 21: Positiver Vorhersagewert in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Infarkteintritt und Zeitpunkt der Untersuchung

Intervall (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Positiver Vorhersagewert (%)	32	67	72	73	73	73	70	65	56	50	50	59

3.15 Negativer Vorhersagewert der GPBB

Der negative Vorhersagewert beschreibt die Wahrscheinlichkeit, daß die Krankheit nicht vorliegt, wenn das Testergebnis negativ ausfällt.

$$\begin{aligned} \text{Negativer Vorhersagewert} &= \frac{\text{Anzahl negativer Testergebnisse bei den gesunden Personen}}{\text{Anzahl negativer Testergebnisse in beiden Gruppen}} \\ &= \frac{\text{Spezifität} \cdot (1 - \text{Prävalenz})}{\text{Anteil negativer Testergebnisse in beiden Gruppen}} \end{aligned}$$

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug der negative Vorhersagewert 86 %, nach zwei Stunden maß er 95 %, nach vier Stunden 98 %, nach sechs Stunden 99 % und nach acht bzw. 12 Stunden ebenfalls 99 %. Der negative Vorhersagewert ergab 18 Stunden nach Eintritt des Infarktereignisses 96 %, 24 Stunden danach betrug er 94 %, 36 Stunden danach 91 %, 48 Stunden danach 89 %, 72 Stunden danach ebenfalls 89 % und stieg nach 144 Stunden auf 92 % an.

Dies bedeutet z.B., daß ein Patient, dessen Testergebnis 2 h nach angenommenem Infarktbeginn negativ war, mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % gesund ist.

Tabelle 22: Negativer Vorhersagewert in Abhängigkeit vom Intervall zwischen Infarkteintritt und Zeitpunkt der Untersuchung

Intervall (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Negativer Vorhersagewert (%)	86	95	98	99	99	99	96	94	91	89	89	92

3.16 Vergleich der Sensitivitäten des GPBB-Tests mit dem Myoglobintest

Die Sensitivitäten von GPBB und Myoglobin wurden mittels des χ^2 -Anpassungstests zu jedem Meßzeitpunkt verglichen. Die Hypothese, daß beide Tests gleichwertig waren, war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abzulehnen.

Die Annahme, daß die Sensitivitäten für die Meßzeitpunkte 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 und 72 Stunden nach Infarktbeginn gleichwertig waren, wurde bestätigt. 144 Stunden nach Beginn des Infarkts wurde die Hypothese, daß beide Tests gleichwertig waren, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abgelehnt.

Eine Stunde nach Infarktbeginn hatte Myoglobin einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Zwei Stunden nach Infarktbeginn war der Signifikanzwert der GPBB höher als der des Myoglobins. Vier und sechs Stunden nach Infarktbeginn hatte Myoglobin einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Sowohl acht als auch 12 Stunden nach Infarktbeginn war der Signifikanzwert der GPBB höher als der des Myoglobins. 18 Stunden nach Beginn des Infarkts hatte Myoglobin einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Nach 24 Stunden war der Signifikanzwert der GPBB höher als der des Myoglobins. 36 Stunden nach Infarktbeginn hatte Myoglobin einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Der Signifikanzwert der GPBB war sowohl 48 als auch 72 und 144 Stunden nach Beginn des Infarkts höher als der des Myoglobins.

Tabelle 23: Sensitivitätsvergleich des GPBB-Tests mit dem Myoglobintest

Stunden	1	2	4	6	8	12
χ^2 Signifikanz	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH
GPBB besser als Myoglobin	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	WAHR	WAHR

Stunden	18	24	36	48	72	144
χ^2 Signifikanz	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	WAHR
GPBB besser als Myoglobin	FALSCH	WAHR	FALSCH	WAHR	WAHR	WAHR

3.17 Vergleich der Sensitivitäten des GPBB-Tests mit dem Troponin I-Test

Die Sensitivitäten von GPBB und Troponin I wurden mittels des χ^2 -Anpassungstests zu jedem Meßzeitpunkt verglichen. Die Hypothese, daß beide Tests gleichwertig waren, war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abzulehnen.

Die Hypothese daß die Sensitivitäten zum Meßzeitpunkt eine Stunde nach Infarktbeginn gleichwertig waren, wurde bestätigt. Zwei Stunden nach Beginn des Infarkts wurde die Hypothese, daß beide Tests gleichwertig waren, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abgelehnt.

Die Annahme, daß die Sensitivitäten für die Meßzeitpunkte vier, sechs, acht und 12 Stunden nach Infarktbeginn gleichwertig waren, wurde bestätigt. 18, 24, 36, 48, 72

und 144 Stunden nach Beginn des Infarkts wurde die Hypothese, daß beide Tests gleichwertig waren, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ abgelehnt.

Eine Stunde nach Infarktbeginn hatte Troponin I einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Zwei Stunden nach Infarktbeginn war der Signifikanzwert der GPBB höher als der des Troponin I. Vier Stunden nach Infarktbeginn hatte Troponin I einen höheren Signifikanzwert als GPBB. Nach sechs Stunden hatte GPBB einen höheren Signifikanzwert als Troponin I. An allen übrigen gemessenen Zeitpunkten (acht, 12, 18, 24, 36, 48, 72, 144 Stunden nach Infarktbeginn) hatte Troponin I einen höheren Signifikanzwert als GPBB.

Tabelle 24: Sensitivitätsvergleich des GPBB-Tests mit dem Troponin I-Test

Stunden	1	2	4	6	8	12
χ^2 Signifikanz	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH
GPBB besser als Troponin I	FALSCH	WAHR	FALSCH	WAHR	FALSCH	FALSCH

Stunden	18	24	36	48	72	144
χ^2 Signifikanz	WAHR	WAHR	WAHR	WAHR	WAHR	WAHR
GPBB besser als Troponin I	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH	FALSCH

3.18 Kombination von Tests

Um diagnostische Möglichkeiten zu erweitern und verbesserte Sensitivitäten und Spezifitäten zu erzielen, kombiniert man häufig Tests in definierten Strategien miteinander. Es ist jedoch zu beachten, daß sich bei der Kombination mehrerer Tests auch deren Fehlerraten kombinieren, was die erreichte diagnostische Verbesserung einschränken kann.

In dieser Arbeit wurde der GPBB-Test alternativ mit dem Test für Myoglobin bzw. dem für Troponin I gekoppelt. Diese Kombinationen erschienen sinnvoll, um die frühe Sensitivität des Myoglobins und die Herzmuskelspezifität des Troponin I diagnostisch zu nutzen. Es handelte sich hierbei um eine „Oder-Kombination“, bei der die Sensitivität anstieg, wenn z.B. GPBB **oder** Myoglobin zu einem definierten Meßzeitpunkt ihre Entscheidungsgrenze überschritten.

3.18.1 Kombination GPBB oder Myoglobin

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die gekoppelte Sensitivität von GPBB und Myoglobin 57 %, während die Sensitivität der GPBB alleine 14 % betrug. Zwei Stunden nach Beginn des Infarkts maß die gepaarte Sensitivität 85 %, die Sensitivität der GPBB jedoch nur 70 %. Die kombinierte Sensitivität betrug vier Stunden nach Infarktbeginn 95 %, die Sensitivität der GPBB nur 90 %. Sechs Stunden nach Beginn des Infarkts maß die gekoppelte Sensitivität von Myoglobin und GPBB 95 %, während die Sensitivität der GPBB ebenfalls 95 % betrug. Acht Stunden nach Infarktbeginn entsprach die gepaarte Sensitivität 95 %, die Sensitivität der GPBB erreichte hier erneut 95 %. Nach 12 Stunden stieg die kombinierte Sensitivität auf 100 % an, während die Sensitivität der GPBB 95 % maß. Nach 18 Stunden betrug die gekoppelte Sensitivität 95 %, die GPBB-Sensitivität entsprach 80 %. 24 Stunden

nach Beginn des Infarkts betrug die gepaarte Sensitivität des Myoglobins und der GPBB 85 %, während die Sensitivität der GPBB auf 65 % abfiel . Nach 36 Stunden maß die kombinierte Sensitivität 65 %, die GPBB-Sensitivität betrug 45 %. 48 Stunden nach Infarktbeginn maß die gekoppelte Sensitivität 55 %, während die Sensitivität der GPBB auf 35 % abfiel . Nach 72 Stunden maß die kombinierte Sensitivität 60 %, die GPBB-Sensitivität betrug 45 %. Nach 144 Stunden stieg sowohl die gepaarte Sensitivität auf 65 % als auch die GPBB-Sensitivität auf 50 % an.

3.18.2 Kombination GPBB oder Troponin I

Eine Stunde nach Infarktbeginn betrug die gekoppelte Sensitivität von GPBB und Troponin I 100 %, während die Sensitivität der GPBB 14 % betrug. Zwei Stunden nach Beginn des Infarkts maß die gepaarte Sensitivität 80 %, die Sensitivität der GPBB nur 70 %. Die kombinierte Sensitivität betrug vier Stunden nach Infarktbeginn 100 %, die Sensitivität der GPBB nur 90 %. Sechs Stunden nach Beginn des Infarkts maß die gekoppelte Sensitivität von Troponin I und GPBB 100 %, während die Sensitivität der GPBB 95 % betrug. Acht Stunden nach Infarktbeginn entsprach die gepaarte Sensitivität 100 %, die Sensitivität der GPBB erreichte hier erneut 95 %. Nach 12 Stunden betrug die kombinierte Sensitivität 100 %, während die Sensitivität der GPBB weiterhin 95 % maß. Nach 18 Stunden betrug die gekoppelte Sensitivität 100 %, die GPBB-Sensitivität entsprach 80 %. 24 Stunden nach Beginn des Infarkts betrug die gepaarte Sensitivität des Troponin I und der GPBB 100 %, während die Sensitivität der GPBB auf 65 % abfiel . Nach 36 Stunden maß die kombinierte Sensitivität 100 %, die GPBB-Sensitivität betrug 45 %. 48 Stunden nach Beginn des Infarkts entsprach die gekoppelte Sensitivität 100 %, während die Sensitivität der GPBB auf 35 % abfiel. 72 Stunden nach Infarktbeginn betrug die gepaarte Sensitivität von Troponin I und GPBB 100 %, die GPBB-Sensitivität maß zu diesem Zeitpunkt weiterhin 35 %. Nach 144 Stunden fiel die kombinierte Sensitivität auf 84 % ab, während die Sensitivität der GPBB 50 % betrug.

Tabelle 25: Sensitivität bei kombinierten Tests

Zeitintervall nach Infarktbe- ginn (h)	1	2	4	6	8	12	18	24	36	48	72	144
Kumulative Sen- sitivität GPBB + Myoglobin (%)	57	85	95	95	95	100	95	85	65	55	60	65
Sensitivität von Myoglobin (%)	50	57	97	97	93	87	80	63	50	30	27	21
Sensitivität der GPBB (%)	14	70	90	95	95	95	80	65	45	35	35	50
Sensitivität des Troponin I (%)	30	40	90	93	100	100	100	100	100	100	97	76
Kumulative Sen- sitivität GPBB + Troponin I (%)	100	80	100	100	100	100	100	100	100	100	100	84

4 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurde mittels eines von der Fa. Boehringer Mannheim entwickelten Mikrotiterplatten-ELISAs überprüft, ob sich die Glykogenphosphorylase BB besser als die bereits eingeführten Marker als früher, sensitiver und spezifischer Indikator des Myokardinfarktes eignet. Andere Testsysteme der Fa. Pace zur Bestimmung von GPBB schieden aufgrund unbefriedigender Reproduzierbarkeit und sehr schlechter Intra- und Inter-Assay-Präzisionen bereits im Vorfeld dieser Studie aus und wurden nicht in die Auswertung einbezogen.

Anders als bei den CK-, CK-MB- und Troponin-Messungen weichen die bei der Messung der GPBB im zeitlichen Verlauf des Myokardinfarkts erzielten Ergebnisse in wesentlichen Punkten von den Daten anderer Untersucher ab.

4.1 Die Glykogenphosphorylase BB als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.1.1 Referenzbereich der GPBB im Serum Gesunder und Festlegung der Entscheidungsgrenze

Die in dieser Studie erhaltenen GPBB-Werte im Serum 115 Gesunder waren normalverteilt, ihr Mittelwert betrug $3,61 \mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von $1,83 \mu\text{g/l}$. Um die Entscheidungsgrenze der GPBB festzulegen, wurde analog der Vorgehensweise von Rabitzsch et al. (52, 53) der 2σ -Bereich (95 %-Konfidenzintervall) der oben erhaltenen Verteilung berechnet. Dieser umfaßte den Konzentrationsbereich von 0 bis $7,28 \mu\text{g/l}$ als Referenzintervall, woraufhin die Entscheidungsgrenze auf den Wert $7,3 \mu\text{g/l}$ festgelegt wurde. Rabitzsch et al. erhielten für ihr Testsystem einen Referenzintervall von $0,6\text{-}4,0 \mu\text{g/l}$, ihr Cut-off lag bei $5 \mu\text{g/l}$, wobei sie für diesen den 3σ -Bereich ihrer Verteilung heranzogen (52). Sie maßen bei 112 gesunden Probanden die GPBB-Konzentration mittels eines von der Fa. Laboserv GmbH Diagnostica, Gießen, vertriebenen Testkits. Die von ihnen ermittelten Werte waren ebenfalls normalverteilt, der von ihnen berechnete Mittelwert betrug $2,29 \mu\text{g/l}$ mit einer Standardabweichung von $0,87 \mu\text{g/l}$. Rabitzsch et al. konnten keine signifikanten geschlechts- oder altersspezifischen Unterschiede der GPBB-Konzentration feststellen.

4.1.2 Anstiegsgeschwindigkeit der GPBB im Serum von Infarktpatienten

Die GPBB überschritt in dieser Studie ihre Entscheidungsgrenze von $7,28 \mu\text{g/l}$ im Mittel zwei Stunden nach Schmerzbeginn, während der Median bei den Untersuchungen von Rabitzsch et al. drei Stunden betrug (Entscheidungsgrenze $7 \mu\text{g/l}$). Rabitzsch et al. verwendeten hierbei einen ELISA, der dem oben erwähnten Sandwich-ELISA der Fa. Pace ähnelt (50).

Bereits zuvor führten Rabitzsch et al. im Jahr 1993 Untersuchungen der Frühsensitivität der GPBB durch. Sie verwendeten hier einen von der Fa. Laboserv vertriebe-

nen ELISA zum Nachweis der GPBB in Infarktpatienten. Bei diesen Tests stieg die GPBB im Mittel bereits nach 2,7 Stunden über die Entscheidungsgrenze (5 µg/l) (51).

Das Kriterium der frühen Sensitivität wurde demnach mit dem Test in der vorliegenden Untersuchung von der GPBB gut erfüllt. Wird ein Patient bereits zwei Stunden nach Beginn infarkttypischer Symptome eindeutig z. B. durch die Erhöhung der GPBB identifiziert, besitzt er gute Chancen, frühzeitigen Reperusionsmaßnahmen zugeführt zu werden und deutlich geringere Myokardschäden zu entwickeln.

Die im Vergleich zu anderen Studien frühe Überschreitung des Schwellenwerts läßt sich möglicherweise dadurch erklären, daß bei allen in diese Studie eingeschlossenen Patienten maximal zwei Stunden nach Infarktbeginn mit Lysetherapie oder PTCA begonnen wurde. Die Reperfusion wurde bestätigt durch Reperusionsarrhythmien, EKG-Normalisierung oder Angiographie. Dies bedingt durch das schnelle Freisetzen von Glykogenphosphorylase aus dem infarzierten Herzmuskel auch eine größere Anstiegssteilheit im Konzentrationsverlauf der GPBB (31, 42, 35).

4.1.3 Intervall bis zum Erreichen der maximalen GPBB-Konzentration

Das Enzym erreichte bei den Tests der vorliegenden Studie Maximalkonzentrationen im Median nach acht Stunden. Entsprechende Angaben machten auch Rabitzsch et al. (50).

Die Höhe der GPBB zu diesem Zeitpunkt erlaubt eine frühzeitige Einschätzung der Infarktgröße, die mit der maximal erreichten Konzentration offensichtlich korreliert.

4.1.4 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Bei den Untersuchungen von Rabitzsch et al. unterschritt die GPBB die Entscheidungsgrenze von 7,0 µg/l im Median 40 Stunden nach Beginn der Symptome, wohingegen sie in den Tests dieser Studie bereits nach 28 h die Entscheidungsgrenze von 7,3 µg/l unterschritt (50).

Vermutlich ist auch hier die schnelle Reperfusion der eingeschlossenen Studienpatienten für die Verschiebung der Verlaufskurve zu einem früheren Zeitpunkt hin verantwortlich.

Eine frühe Unterschreitung des Schwellenwerts bringt allerdings auch Nachteile bei der Diagnostik eines abgelaufenen Herzinfarkts, da dieser auf diese Weise nach ein bis zwei Tagen nicht mehr nachweisbar ist.

Ein idealer Marker sollte daher über ein möglichst großes Zeitfenster erhöhter Werte verfügen, um sowohl die Früh- als auch die Spätdiagnostik eines Infarkts zu unterstützen (30).

4.1.5 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration der GPBB nach einem Myokardinfarkt lag mittels des ELISAs der Fa. Boehringer Mannheim bestimmt im Median bei dem 8,8-fachen des Referenzwertes, bei Rabitzsch et al. stieg sie bis zum 20-fachen der Entscheidungsgrenze an (50).

Je stärker die Maximalkonzentration eines Markers die Entscheidungsgrenze überschreitet, desto höher sind das Signal-Rausch-Verhältnis der Messung sowie Sensitivität und Organspezifität des Markers. Hier schnitt die GPBB im Vergleich zu anderen Markern wie Troponin T mit 140-fach erhöhten Werten und Troponin I mit 185-fach erhöhten Werten eher schlecht ab.

4.1.6 Halbwertszeit

Die in dieser Studie ermittelte Halbwertszeit von durchschnittlich 6,6 Stunden wird in der bisherigen Literatur mit vier bis sechs Stunden angegeben (31).

4.1.7 Sensitivität

Die Sensitivität betrug bei Rabitzsch et al. zwei Stunden nach Schmerzbeginn im Median 70 % und erreichte nach vier Stunden 77 % (Entscheidungsgrenze 7,0 µg/l) (50). Die in der vorliegenden Studie gemessene Sensitivität betrug im Durchschnitt nach zwei Stunden ebenfalls 70 %, stieg jedoch nach vier Stunden auf 90 % an (Entscheidungsgrenze 7,3 µg/l) (50).

Krause et al. beobachteten eine Sensitivität von 77 % innerhalb von vier Stunden nach Infarktbeginn (Entscheidungsgrenze 7,0 µg/l) (25).

Die GPBB schnitt demzufolge im Vergleich zu anderen Markern in puncto Frühsensitivität auch im Einklang mit anderen Studien bemerkenswert gut ab. Hiermit ist ein wesentliches Kriterium des idealen Infarktmarkers, die hohe Frühsensitivität, erfüllt.

4.1.8 Spezifität

Die im Normalkollektiv gesunder Probanden gemessene Spezifität der Glykogenphosphorylase war zunächst mit 94 % erfreulich hoch. Sie lag jedoch in den untersuchten Störkollektiven z. T. erheblich niedriger. Im Kollektiv nierenerkrankter Personen betrug die Spezifität noch 92 %, bei den polytraumatisierten Patienten lag sie nur noch bei 33 % und ging bei den leberkranken Patienten auf 15 % zurück.

Rabitzsch et al. gaben die Spezifität der GPBB in einem Kollektiv von Patienten mit nichttraumatischen Brustschmerzen in der Notaufnahme mit 93 % an (50).

GPBB ist kein herzspezifisches Enzym. Die Hauptanteile des Enzyms finden sich im menschlichen Körper zwar in Herzmuskel und Gehirn, jedoch können auch geringere Mengen in Leukozyten, Milz, Niere, Blase, Hoden, Verdauungstrakt und der Aorta gefunden werden (43). Auch Mair, der mehrere Studien über die Glykogenphosphorylase durchgeführt hat, verweist darauf, daß die Spezifität der GPBB begrenzt ist (36). Voraussetzung für eine diagnostische Anwendung der GPBB in der kardialen Diagnostik müssen die Intaktheit der Blut-Hirn-Schranke und das Fehlen eines Schädel-Hirn-Traumas sein (25). Gerade das Schädel-Hirn-Trauma kann jedoch als indirekte Infarktfolge durch einen Sturz auftreten.

Ebenso stellt sich die Frage, ob die GPBB-Antikörper des in dieser Untersuchung verwendeten ELISAs der Fa. Boehringer, Mannheim wirklich absolut isoenzymspezifisch sind. Diese Antikörper wurden von der Arbeitsgruppe Noll et al. entwickelt und sollen keine Kreuzreaktivität zu den Glykogenphosphorylase-Isoenzymen MM (Muskel) und LL (Leber) besitzen (21). Auffällig ist jedoch, daß gerade in den Gruppen der leberkranken und polytraumatisierten Kontrollpersonen dieser Studie

die Spezifität außerordentlich niedrig war, was eine möglicherweise doch vorhandene Kreuzreaktivität des Antikörpers zur Ursache haben könnte.

Darüber hinaus äußerte Mair den Verdacht, Glykogenphosphorylase könnte - ähnlich wie CK-MB oder TnT- in chronisch geschädigtem oder belastetem Muskelgewebe (z. B. bei Patienten mit Muskeldystrophie) reexprimiert werden, wie GPBB auch in fetalem Rattenmuskel gefunden wurde (35). Dies könnte eine weitere Erklärung für die Erhöhung der GPBB-Werte der polytraumatisierten Kontrollgruppe dieser Untersuchung sein.

Eine mögliche Anwendung der GPBB als rasch ansteigender aber wenig spezifischer Infarktmarker könnte demzufolge in der Kombination mit einem absolut herzspezifischen Infarktmarker wie kardialen Troponin I bestehen (28, 30, 36).

4.2 Myoglobin als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.2.1 Anstiegsgeschwindigkeit des Myoglobins im Serum von Infarktpatienten

Myoglobin überschritt in den Versuchen von Rabitzsch et al. die Entscheidungsgrenze im Median vier Stunden nach Schmerzbeginn (50), bei den Tests dieser Studie fand dies bereits zwei Stunden nach Infarkteintritt statt.

Mair et al. fanden eine Überschreitung der Entscheidungsgrenze im Median nach 3 bzw. 3,3 Stunden (32, 33).

Andere Autoren berichteten von einer Referenzbereichsüberschreitung des Myoglobins bereits nach einer Stunde (3).

Myoglobin war neben der Glykogenphosphorylase der am schnellsten ansteigende Marker in der vorliegenden Studie. Seine hohe Frühsensitivität und Anstiegsschnelligkeit wurde bereits in früheren Studien beschrieben; um jedoch eine befriedigende Spezifität der Diagnostik zu erreichen, müßte man auch ihn z. B. mit kardialen Troponin I oder T als absolut myokardspezifischem Marker kombinieren (33).

4.2.2 Intervall bis zum Erreichen der maximalen Myoglobinkonzentration

Myoglobin erreichte bei Rabitzsch et al seine Maximalkonzentration im Median fünf Stunden nach Infarktbeginn (50). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigte sich bereits nach vier Stunden die höchste Myoglobinkonzentration. In den Untersuchungen von Mair et al. wurden maximale Myoglobinkonzentrationen mit sechs Stunden nach Infarktbeginn geringfügig später erreicht (32, 33).

Myoglobin ist in den Untersuchungen dieser Studie der am schnellsten ansteigende Marker. Das ebenfalls frühe Erreichen der Maximalkonzentration prädestiniert ihn für eine frühzeitige Einschätzung der Infarktgröße.

4.2.3 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Rabitzsch et al. beschrieben, daß Myoglobin seine Entscheidungsgrenze im Median nach 13,5 Stunden unterschritt (50). Bei den Auswertungen der vorliegenden Studie ergab sich hierfür der Zeitpunkt von 23 Stunden nach Schmerzbeginn. Mair et al. beschrieben eine Rückkehr des Myoglobins zur Norm innerhalb von 12 bis 24 Stunden (31). Der Zeitpunkt der Grenzwertunterschreitung im Median wurde von Mair et al. mit 19,3 bzw. 20 Stunden angegeben (33, 32).

Das Myoglobin präsentiert sich als Marker mit engem Zeitfenster im Infarktverlauf, was dazu führt, daß viele Infarkte nach mehr als einem Tag mit diesem Marker nicht mehr retrospektiv diagnostiziert werden können. Das in dieser Untersuchung gemessene Zeitfenster des Myoglobins liegt im Rahmen der Ergebnisse anderer Untersuchungen.

4.2.4 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration des Myoglobins maß in den Versuchen unserer Studie im Median das 18,7-fache des Referenzwertes (70 µg/l), bei Rabitzsch et al. stieg sie bis zum 6,7-fachen der Entscheidungsgrenze an (50).

In dieser Hinsicht unterschied sich Myoglobin nicht wesentlich von anderen Markern.

4.2.5 Sensitivität

Die Sensitivität des Myoglobins betrug bei Rabitzsch et al. zwei Stunden nach Schmerzbeginn im Median 10 % und erreichte nach vier Stunden 36 % (50). Die in der vorliegenden Studie gemessene Sensitivität betrug im Durchschnitt nach zwei Stunden bereits 57 % und stieg nach vier Stunden auf 97 % an. Mair et al. beschrieben eine durchschnittliche Sensitivität von 34 % nach zwei und von 79 % nach vier Stunden (31).

Krause et al. beobachteten eine Sensitivität von 47 % innerhalb von vier Stunden nach Infarktbeginn (25). Die Arbeitsgruppe von Plebani et al. maß eine Sensitivität von 92 % nach vier Stunden (46).

Die in der vorliegenden Untersuchung gemessene hohe Frühsensitivität läßt sich erklären durch die frühe Reperfusion der eingeschlossenen Studienpatienten. Diese Sensitivität macht Myoglobin zu einem zuverlässigen, wenn auch nicht spezifischen Frühmarker des Myokardinfarkts (42).

4.3 Troponin T als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.3.1 Anstiegsgeschwindigkeit des Troponin T im Serum von Infarktpatienten

Troponin T überschritt in den Versuchen von Rabitzsch et al. den Referenzbereich bis 0,5 µg/l im Median fünf Stunden nach Infarktbeginn (50). In der vorliegenden

Studie war dies bereits nach 2,1 Stunden bei einem Referenzbereich bis 0,1 µg/l zu beobachten.

Diese Anstiegsschnelligkeit überraschte, ließ sich jedoch durch die frühe Reperfusion der in diese Untersuchung eingeschlossenen Probanden sowie durch die niedrigere Entscheidungsgrenze erklären.

4.3.2 Intervall bis zum Erreichen der maximalen Troponin T-Konzentration

Troponin T erreichte seine Maximalkonzentration bei Rabitzsch et al. im Median 12,5 Stunden nach Myokardinfarkt (50). In dem in unserer Studie beobachteten Patientenkollektiv zeigte sich nach 14 Stunden die höchste Troponin T-Konzentration, diese Werte liegen im Rahmen der Ergebnisse anderer Untersucher.

4.3.3 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Rabitzsch et al. beobachteten, daß Troponin T seine Entscheidungsgrenze von 0,5 µg/l im Median nach 60 Stunden unterschritt (50). Bei den Auswertungen der vorliegenden Studie ergab sich hierfür bei zwei Patienten der Zeitpunkt von 140 Stunden nach Schmerzbeginn; alle anderen Patienten unterschritten den Referenzwert von 0,1 µg/l erst nach 144 Stunden, also außerhalb des in dieser Studie untersuchten Zeitraums.

Troponin T ist bekannt für sein großes diagnostisches Fenster, das es u. a. zum idealen Marker für die Spätdiagnose eines Herzinfarkts macht (42). Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß an Myokardfibrillen gebundenes Troponin T beim Abbau des nekrotischen Infarktgewebes kontinuierlich freigesetzt wird. Die anhaltende Freisetzung kann sich jedoch auch nachteilig auswirken, wenn es darum geht, ob es sich bei erneuten Herzbeschwerden des Patienten noch um das Erst- oder bereits um ein komplizierend hinzukommendes Folgeereignis handelt. Der langfristig erhöhte Marker erlaubt hier keine empfindliche Differenzierung (64, 38).

4.3.4 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration des Troponin T maß in den Versuchen dieser Studie im Median das 140-fache der oberen Referenzgrenze (0,1 µg/l), bei Rabitzsch et al. stieg sie bis zum 40,6-fachen der von ihm gewählten Entscheidungsgrenze (0,5 µg/l) an (50), d.h. seine erzielten Konzentrationen lagen höher als die der vorliegenden Untersuchung.

Auch der von Mair et al. beschriebene maximale 30-40-fache Anstieg der Entscheidungsgrenze (Referenzgrenze hier 0,2 µg/l) entspricht näherungsweise den in unserer Studie erzielten Ergebnissen (31).

Je höher die Maximalkonzentration die Entscheidungsgrenze überschreitet, um so besser ist das Signal-Rausch-Verhältnis der Messung. Troponin T liegt in dieser Hinsicht zusammen mit Troponin I an der Spitze der hier verglichenen Infarktmarker.

4.3.5 Sensitivität

Die Sensitivität des Troponin T betrug in der vorliegenden Untersuchung zwei Stunden nach Schmerzbeginn durchschnittlich 10 % und erreichte vier Stunden nach

Infarktbeginn 93 %. Mair et al. beschrieben eine durchschnittliche Sensitivität des Troponin T von 29 % nach zwei und von 64 % nach vier Stunden (31).

Krause et al. beobachteten eine Sensitivität von 40 % innerhalb von vier Stunden nach Infarktbeginn (25).

Die Arbeitsgruppe von Zimmerman et al. maß eine durchschnittliche Sensitivität des Troponin T von 11 % nach zwei und 36 % nach vier Stunden (65).

Die Frühsensitivität von Troponin T ist im Vergleich zu anderen Markern als eher durchschnittlich einzustufen, die Überlegenheit des Markers liegt jedoch in seiner hohen Kardiospezifität (42, 38).

Hervorzuheben ist auch die Übereinstimmung der Troponin T-Messungen verschiedener Laboratorien in der täglichen Anwendung verglichen mit Troponin I. Da aus patentrechtlichen Gründen der Troponin T-Test nur von einem Hersteller angeboten wird, sind Troponin T-Werte verschiedener Arbeitsgruppen unmittelbar miteinander vergleichbar. Bei Troponin I bestehen aufgrund unterschiedlicher Testsysteme standardisierungsbedingte Unterschiede von Test zu Test mit dem Ergebnis einer schlechten Vergleichbarkeit der mit unterschiedlichen Tests erzielten Ergebnisse. Internationale Standardisierungsbemühungen, um dieses Problem zu beseitigen, sind bereits aufgenommen. Darüber hinaus wird Troponin T als der bessere prognostische Marker des klinischen Zustandes nach einem Herzinfarkt gegenüber Troponin I diskutiert (8).

Nachteilig ist der hohe Preis für die Troponin T-Bestimmung verglichen mit älteren Markern (16).

4.3.6 Spezifität

Troponin T ist weitgehend kardiospezifisch, jedoch wurden auch bei Patienten mit chronischem Nierenversagen oder chronischen Skelettmuskelerkrankungen erhöhte Troponin T-Konzentrationen gemessen. Dies muß bei der Diagnose des akuten Myokardinfarkts eines solchen Patienten berücksichtigt werden (41).

4.4 Troponin I als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.4.1 Anstiegsgeschwindigkeit des Troponin I im Serum von Infarktpatienten

Troponin I überschritt in den Untersuchungen von Mair et al. den Referenzbereich zwischen drei und acht Stunden nach Schmerzbeginn (31), bei den Tests der vorliegenden Studie fand dies mit durchschnittlich 2,4 Stunden deutlich früher statt. Die Ergebnisse von Larue et al. zeigten durchschnittlich 4,3 Stunden nach Infarktbeginn erstmals pathologische Werte im Serum (28).

Auch hier war die Anstiegsgeschwindigkeit des Troponin I überraschend hoch und ließ sich nur durch die frühe Reperfusion bei den beobachteten Probanden erklären.

4.4.2 Intervall bis zum Erreichen der maximalen Troponin I-Konzentration

Troponin I erreichte seine Maximalkonzentration bei Mair et al. nach 18 bis 25 Stunden bei Mair et al. (31). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigte sich im Durchschnitt 15 Stunden nach dem Infarkteintritt die höchste Troponin I-Konzentration. Bei den Versuchen von Larue et al. wurde das Troponin I-Maximum nach durchschnittlich 12,2 Stunden sogar noch geringfügig früher erreicht (28).

Die in dieser Studie erzielten Werte liegen damit im Rahmen der Ergebnisse anderer Untersucher.

4.4.3 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Mair et al. fanden, daß Troponin I seine Entscheidungsgrenze zwischen fünf und zehn Tagen unterschritt (31). Bei den Auswertungen der vorliegenden Studie ergab sich für die Normalisierung des Troponin I ein mittlerer Zeitpunkt von 99 Stunden nach Schmerzbeginn. Larue et al. zeigten eine durchschnittliche Unterschreitung des Schwellenwerts nach 117 Stunden (28).

Troponin I ist wie auch Troponin T bekannt für sein großes diagnostisches Fenster, das es zum idealen Marker vor allem für die Spätdiagnose eines Herzinfarkts macht (42, 6).

4.4.4 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration des Troponin I lag in dieser Studie im Median 185-fach über dem Referenzbereich ($\leq 0,6 \mu\text{g/l}$) und schnitt damit hinsichtlich des Signal/Rauschen-Verhältnisses am besten von allen hier untersuchten Herzinfarktmarkern ab. Auch andere Autoren berichteten darüber, daß Troponin I z.B. im Vergleich zur CK-MB ein sehr günstiges Signal/Rauschen-Verhältnis aufweist und sich daher auch für die Entdeckung kleinerer myokardialer Schäden eignet, wie sie im Rahmen einer instabilen Angina pectoris auftreten (58).

4.4.5 Sensitivität

Die Sensitivität des Troponin I betrug in der vorliegenden Untersuchung zwei Stunden nach Infarkteintritt durchschnittlich 40 % und erreichte nach vier Stunden 90 %. Mair et al. beschrieben eine durchschnittliche Sensitivität des Troponin I von 30 % nach zwei und von 65 % nach vier Stunden (31).

Die Arbeitsgruppe von Plebani et al. maß eine Sensitivität von 71 % nach vier Stunden (46).

Die Frühsensitivität des Troponin I ist ähnlich der Frühsensitivität von Troponin T nur als befriedigend einzustufen. Die Überlegenheit dieses Markers liegt dagegen in der absoluten Kardiospezifität wie unten ausgeführt wird (28, 31, 34).

Nachteilig sind z. Zt. noch die hohen Kosten einer Troponin I-Bestimmung im Vergleich zu herkömmlichen Markern und die fehlende Standardisierung bisher verfügbarer Assays, die eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen und absoluten Patientenwerten erschwert (16).

Auch weisen die bislang verwendeten Assays eine unbefriedigende Präzision bei der Messung niedriger Troponin I-Konzentrationen im Entscheidungsbereich auf (8). Dies konnte mittlerweile durch Entwicklung einer neuen Testgeneration deutlich verbessert werden (40).

4.4.6 Spezifität

Troponin I ist nach bisherigem Wissensstand in höchstem Grade kardiospezifisch und auch bei Patienten mit chronischem Nierenversagen nicht erhöht (41, 2, 58). Bei Patienten, die an einer Skelettmuskelerkrankung leiden, wurde über eine Spezifität des Troponin I von 94 % berichtet (2).

4.5 CK-MB Masse als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.5.1 Anstiegsgeschwindigkeit der CK-MB Masse im Serum von Infarktpatienten

CK-MB Masse überschritt in den Versuchen von Rabitzsch et al. den Referenzbereich ($\leq 7 \mu\text{g/l}$) im Median 4,5 Stunden nach Infarkteintritt (50). In dieser Studie war dies bereits nach 2,3 Stunden zu beobachten.

Bei den Untersuchungen von Mair et al. fand die Überschreitung der Entscheidungsgrenze im Median nach vier Stunden statt (32).

Auch die CK-MB Masse präsentierte sich in der vorliegenden Studie mit einer unerwarteten Anstiegsschnelligkeit, die ebenfalls mit der frühen Reperfusion bei den hier untersuchten Studienpatienten zu erklären ist.

4.5.2 Intervall bis zum Erreichen der maximalen CK-MB Masse

In der Studie von Rabitzsch et al. erreichte die CK-MB Masse die Maximalkonzentration im Median nach 9,5 Stunden (50). Im Patientenkollektiv unserer Studie zeigte sich erst nach 12 Stunden im Median die höchste Konzentration der CK-MB Masse. In Übereinstimmung dazu wurde die maximale Konzentration der CK-MB Masse bei den Versuchen von Mair et al. im Median nach 14 Stunden gemessen (32).

Die in der vorliegenden Untersuchung erzielten Werte lagen damit im Rahmen der Befunde anderer Untersucher.

4.5.3 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Rabitzsch et al. beschrieben, daß CK-MB Masse ihre Entscheidungsgrenze im Median nach 44,5 Stunden unterschritt (50). Bei den Auswertungen der vorliegenden Studie ergab sich ein Zeitintervall von 54 Stunden zum Schmerzbeginn. Die Untersuchungen von Mair et al. ergaben eine Normalisierung der CK-MB Masse im Median nach 87 Stunden (32).

Das Intervall zwischen Anstieg und Normalisierung der CK-MB Masse lag damit etwa im Mittelfeld aller in dieser Studie untersuchten Marker.

4.5.4 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration der CK-MB Masse entsprach in den Versuchen dieser Studie im Median dem 16,9-fachen des oberen Referenzwertes. Bei Rabitzsch et al. stieg sie bis zum 30,9-fachen der Entscheidungsgrenze an (50).

Damit lagen die Maxima bei Rabitzsch et al. trotz des schnelleren Rückgangs auf Normalwerte höher als in unserer Studie.

4.5.5 Sensitivität

Die in der vorliegenden Studie gemessene Sensitivität betrug im Durchschnitt nach zwei Stunden 18 % und stieg nach vier Stunden auf 86 % an. Mair et al. beschrieben eine durchschnittliche Sensitivität der CK-MB Masse von 30 % nach zwei und von 74 % nach vier Stunden (31).

Krause et al. beobachteten eine Sensitivität von 47 % innerhalb von vier Stunden nach Infarktbeginn (25).

Die Arbeitsgruppe von Plebani et al. maß eine Sensitivität von 85 % nach vier Stunden (46).

Panteghini berichtete über eine Sensitivität der CK-MB Masse von 30 % nach zwei Stunden und 65 % nach vier Stunden (46).

Die Arbeitsgruppe von Zimmerman et al. maß eine durchschnittliche Sensitivität von 16 % nach zwei und 39 % nach vier Stunden (65).

Insgesamt ist die Frühsensitivität der CK-MB Masse als nicht besonders hoch einzuschätzen. Auch sind die Kosten der CK-MB Masse-Bestimmung im Vergleich zur Bestimmung der CK-MB Aktivität hoch.

4.6 CK-MB Aktivität als Infarktmarker

CK-MB Aktivität schnitt in der vorliegenden Studie hinsichtlich Sensitivität und Anstiegsgeschwindigkeit im Serum auffallend gut ab. Eine Überschreitung des oberen Referenzwertes war durchschnittlich 1,9 Stunden nach Schmerzbeginn zu beobachten, die Sensitivität zwei Stunden nach Infarkteintritt betrug 79 %. CK-MB Aktivität wird jedoch in neueren Infarktmarkerstudien nicht mehr als Vergleichsmarker verwendet. Dies begründet sich in der relativ großen Meßungenauigkeit des Markers in niedrigen Konzentrationsbereichen und der damit verbundenen hohen Unsicherheit in der diagnostischen Aussage. Darüber hinaus geht jeder Anstieg der CK z. B. aus dem Skelettmuskel auch mit einer Erhöhung der CK-MB Aktivität einher. Möglicherweise falsch positive Ergebnisse aufgrund von z. B. sportlicher Betätigung wurden bei der Berechnung der Sensitivität in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Aufgrund dieser Eigenschaften wurde die CK-MB Aktivität als Infarktmarker von uns nicht weiter bewertet.

4.7 CK als Infarktmarker im Vergleich mit Ergebnissen früherer Studien

4.7.1 Anstiegsgeschwindigkeit der CK im Serum von Infarktpatienten

CK überschritt in den Versuchen von Rabitzsch et al. den oberen Referenzwert (70 bzw. 80 U / l) im Median nach sechs Stunden (50); in der vorliegenden Studie fand dies bereits nach 2,3 Stunden statt. Die Ergebnisse von Lee et al. zeigten einen Anstieg der CK zwischen der vierten und zehnten Stunde nach Infarktbeginn (29). Mair et al. fanden eine Überschreitung der Entscheidungsgrenze im Median nach fünf Stunden (33, 32).

Die CK überschritt damit im Patientenkollektiv dieser Untersuchung ihren Schwellenwert 2,3 Stunden im Median und drei Stunden im Durchschnitt nach Infarktbeginn zu einem überraschend frühen Zeitpunkt. Dies läßt sich am ehesten mit der in dieser Studie erreichten frühen Reperfusion erklären. Allerdings bleibt ferner zu berücksichtigen, daß es sich bei den Angaben über den Zeitpunkt des Infarktbeginns zumeist um Patienteninformationen handelt. Diese können mit gewissen Ungenauigkeiten einhergehen, da der Patient zum Zeitpunkt der Befragung mit starken Schmerzen und einer für ihn gänzlich ungewohnten Situation (Notarztwagen, Krankenhaus, etc.) konfrontiert ist. Diese Einflußgröße haben auch andere Untersucher als Störfaktor erkannt (2).

4.7.2 Intervall bis zum Erreichen der maximalen CK-Konzentration

CK erreichte ihre Maximalkonzentration im Median nach 11,5 Stunden bei Rabitzsch et al. (50). Im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zeigte sich nach 12 Stunden die höchste CK-Konzentration. In der Arbeit von Lee et al. wurden maximale Werte der CK im Serum nach ca. 14 Stunden beschrieben (29). In den Untersuchungen von Mair et al. wurde nach 12,8 bzw. 16 Stunden im Median eine maximale CK-Konzentration erreicht (33, 32).

Das in unserer Studie beobachtete Intervall lag damit in der vergleichsweise engen Bandbreite von Ergebnissen anderer Untersucher.

4.7.3 Unterschreiten der oberen Grenze des Referenzbereichs

Rabitzsch et al. beschrieben, daß CK ihre Entscheidungsgrenze im Median nach 46 Stunden unterschritt (50). Bei der Auswertung der vorliegenden Studie ergab sich bis zur Normalisierung ein Zeitintervall von 63 Stunden. Lee et al. beobachteten eine Unterschreitung des Referenzwertes nach ca. 36 bis 72 Stunden (29). In zwei Artikeln von Mair et al. wurde der Zeitpunkt der Grenzwertunterschreitung im Median mit 78 bzw. 105 Stunden angegeben (33, 32).

Die von uns beobachtete Dauer bis zur Normalisierung der CK im Serum lag hinsichtlich dieses Parameters im Mittelfeld der Marker dieser Untersuchung.

4.7.4 Die Maximalkonzentration als Vielfaches des oberen Referenzwertes

Die Maximalkonzentration der CK erreichte in der vorliegenden Studie im Median das 10,6-fache des Referenzwertes (75 µg/l). Bei Rabitzsch et al. stieg die CK nur bis zum 8,8-fachen der Entscheidungsgrenze (Referenzwerte geschlechtsbezogen 70 bzw. 80 µg/l) an (50).

Auch hier zeigte die CK im Vergleich mit den anderen untersuchten Markern vergleichbare Ergebnisse.

4.7.5 Sensitivität

Die Sensitivität betrug bei Rabitzsch et al. zwei Stunden nach Schmerzbeginn im Median 10 % und erreichte nach vier Stunden 18 % (50). Die in unserer Studie gemessene Sensitivität betrug im Durchschnitt nach zwei Stunden bereits 13 % und stieg nach vier Stunden auf 83 % an. Mair et al. beschrieben eine durchschnittliche Sensitivität der CK von 19 % nach zwei und von 39 % nach vier Stunden (31).

Krause et al. beobachteten eine Sensitivität von 20 % innerhalb von vier Stunden nach Infarktbeginn (25).

Ogleich die Frühsensitivität der CK nicht besonders hoch ist, besteht der Wert dieses Markers in seiner breiten Verfügbarkeit in klinischen Labors, der schnellen Testdurchführung und den niedrigen Durchführungskosten der Untersuchung verglichen mit z.B. Troponin I (16).

4.8 Fazit

Ziel der Studie war, zu überprüfen, inwieweit die GPBB die Kriterien eines idealen Herzinfarktmarkers erfüllen kann und wie sie sich im Vergleich mit herkömmlichen Markern präsentiert.

Gefordert wurde

- 1. Der Marker soll frühzeitig und mit hoher Sensitivität Infarkte, aber auch kleinere Herzmuskelschäden z. B. bei instabiler Angina pectoris oder Myokarditis zu erkennen geben.*

Die Sensitivität der GPBB war im Vergleich mit den anderen untersuchten Markern ausgesprochen hoch mit 70 % nach zwei und 90 % nach vier Stunden. Sensitivster Marker dieser Untersuchung war jedoch CK-MB Aktivität, die nach zwei Stunden eine Sensitivität von 79 % und nach vier Stunden eine Sensitivität von 97 % aufwies. Auch das Myoglobin zeigte eine hohe Sensitivität mit 57 % nach zwei und 97 % nach vier Stunden.

2. *Der Marker soll hochspezifisch und nicht bei gesunden Personen in erhöhten Konzentrationen zu finden sein.*

Die GPBB zeigte in dieser Studie in einem Kollektiv gesunder Probanden eine Spezifität von 94 %. Diese Spezifität - betrachtet man nur dieses Kollektiv - ist hoch genug für einen Herzinfarktmarker.

3. *Der Marker soll auch bei Vorliegen anderer Erkrankungen z. B. der Skelettmuskeln, Leber und Nieren absolut herzspezifisch sein, um in jedem Falle die zuverlässige Diagnose eines Herzmuskelschadens zu ermöglichen.*

Dieses Kriterium wurde von der GPBB nicht ausreichend erfüllt. Die in dieser Studie gemessene Myokardspezifität war in den Störkollektiven „polytraumatisierte“ bzw. „lebererkrankte Patienten“ mit 33 bzw. 15 % zu niedrig, um einen Myokardinfarkt bei Patienten mit diesen Erkrankungen zuverlässig diagnostizieren zu können.

4. *Der Marker soll sowohl zur Früh- als auch zur Spätdiagnose eines Infarkts geeignet sein.*

Die GPBB eignet sich durchaus zur Frühdiagnose eines Herzinfarktes durch ihre hohe Frühsensitivität und Anstiegsschnelligkeit im Serum. Zur Spätdiagnose des Myokardinfarkts ist sie allerdings nicht geeignet, da das Enzym sehr schnell wieder aus dem Blut entfernt wird (Halbwertszeit 6,6 Stunden) und seinen Schwellenwert im Median bereits 28 Stunden nach Infarktbeginn wieder unterschreitet.

5. *Der Marker soll als Reperfusionmarker einsetzbar sein sowie die Infarktgröße und Prognose des Patienten abschätzen können.*

Diese Kriterien waren kein Untersuchungsaspekt der vorliegenden Studie. Neuere Studien mit verbesserten Testsystemen und höherer Spezifität könnten diesbezüglich zu richtungsweisenden Ergebnissen führen.

6. *Der Marker soll zuverlässig, leicht und schnell zu messen sowie kostengünstig sein.*

Die Inter-Assay-Präzision der GPBB gemessen mit dem Boehringer Mannheim-ELISA war zufriedenstellend.

Zur Zeit ist die GPBB allerdings nur in einem mehrstündigen, nicht mechanisierten Enzymimmunoassay zu messen; damit genügt der Test in dieser Hinsicht nicht den Anforderungen an eine Notfallbestimmung. Wünschenswert wäre ein schneller, automatisierter Test auf der Basis des Boehringer Mannheim-ELISAs, der auch zur Kostensenkung einer GPBB-Bestimmung führen könnte. Da der Test von Boehringer Mannheim derzeit kommerziell nicht verfügbar ist, sind Angaben über Testkosten nicht möglich.

Trotz hoher Frühsensitivität ist GPBB aufgrund ihrer unzureichenden Myokardspezifität nicht als idealer Herzinfarktmarker geeignet.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ziel dieser Arbeit war der Vergleich des neuen Infarktmarkers GPBB mit den bereits in die kardiale Diagnostik eingeführten Markern CK, CK-MB Aktivität, Myoglobin, CK-MB Masse, Troponin T und Troponin I. Berücksichtigt wurden hierbei in erster Linie die Sensitivität der Marker in Abhängigkeit vom Intervall seit Eintritt eines klinisch gesicherten akuten Myokardinfarkts sowie die Spezifität des Markers bei Gesunden und Patienten mit Leber-, Nieren- und skelettmuskulären Erkrankungen. Die myokardialen Marker wurden in einem Kollektiv von 30 Myokardinfarktpatienten über einen Zeitraum von 144 Stunden in engen zeitlichen Abständen bestimmt. Probenmaterial für die Tests war Serum, welches vor der Bestimmung bei -30°C tiefgefroren wurde. Zur Bestimmung der GPBB verwendeten wir einen von der Fa. Boehringer Mannheim entwickelten ELISA-Testkit, der die GPBB mittels monoklonaler Antikörper der Maus nachweist. Der Test wies im Entscheidungsbereich (Cut off) mit einer Intra-Assay-Varianz von 8,3 % und einer Inter-Assay-Varianz von 11,6 % eine ausreichende Präzision auf. Im übrigen wiesen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung die GPBB als rasch ansteigenden, hochsensitiven Marker des Myokardinfarkts aus mit einer Sensitivität von 70 % bereits zwei Stunden nach Schmerzbeginn, vergleichbar mit der Frühsensitivität von Myoglobin und CK-MB Aktivität. Eine Verbesserung der Sensitivität gegenüber den genannten Markern konnte jedoch nicht beobachtet werden. Bei einem Kollektiv Gesunder wies der Test eine befriedigende Spezifität von 94 % auf. Ferner wurde die Spezifität der GPBB in Kontrollkollektiven leberkranker, nierenkranker und polytraumatisierter Patienten überprüft. Diese Tests zeigten enttäuschende Ergebnisse mit einer Spezifität von 33 % im Kollektiv der polytraumatisierten Patienten und 15 % im Kollektiv der Leberkranken, so daß die GPBB gegenüber der Spezifität von z. B. Troponin I (94 %) weit zurückfiel. Die zufriedenstellenden Ergebnisse früherer Studien von Rabitzsch et al. bezüglich der GPBB-Spezifität ließen sich in der vorliegenden Studie nicht nachvollziehen.

Die GPBB konnte damit im Gegensatz zu Beobachtungen von Rabitzsch et al. nicht als idealer Herzmarker bestätigt werden, da er zwar die hohe Frühsensitivität von Myoglobin, nicht jedoch die Spezifität von Troponin I und Troponin T erreicht. Die Kombination von Myoglobin und Troponin I als Marker in der Myokardinfarktdiagnostik zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität machen die GPBB als Infarktmarker entbehrlich.

Da es in naher Zukunft wohl keinen Marker geben wird, der alle Kriterien eines idealen Infarktmarkers erfüllt, wird die kombinierte Bestimmung sensitiver und spezifischer Marker weiterhin erforderlich sein.

6 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius
µl	Mikroliter
µg/l	Mikrogramm pro Liter
ABTS	2,2'-Azino-di-[3-ethylbenzthiazoline sulfonate (6)] + H ₂ O ₂
ADP	Adenosindiphosphat
APSAC	Acetylierter Plasminogen-Streptokinase-Aktivator-Komplex
ATP	Adenosintriphosphat
BB	Gehirn (Brain)
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CK	Kreatinkinase
CK-MB	Kreatinkinase Muskel/Gehirn
d.h.	das heißt
DM	Deutsche Mark
EC	Enzyme Commission
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
et al.	et alteri/und andere
etc.	et cetera/und so weiter
Fa.	Firma
G-1-P	Glucose-1-Phosphat
G-6-P	Glukose-6-Phosphat
Glc-6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
GP	Glykogenphosphorylase
GPBB	Glykogenphosphorylase-Isoenzym BB
h	Stunde
HK	Hexokinase
kD	Kilo-Dalton
Konz.	Konzentration
LDH	Laktatdehydrogenase
LL	Leber
max.	maximal
MB	Muskel/Gehirn
MM	Muskel
MTP	Mikrotiterplatte
MU	4-Methylumbelliferon
MUP	4-Methylumbelliferylphosphat
NADP+	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat
NADPH	Nikotinsäureamid-Adenin-Dinukleotidphosphat, reduziert
nm	Nanometer
Pat.	Patient
Pi	Anorganisches Phosphat
POD	Peroxidase
PTCA	Percutaneous Transluminary Coronary Angioplasty
ROC	Receiver Operating Characteristic

rtPA.....	Rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator
Ser	Serin
SR	Sarkoplasmatisches Retikulum
ST	ST-Strecke
ST-T	ST-Strecken- und T-Wellen
u.a.....	unter anderem
U/l	Unit pro Liter
UV	ultraviolett
z.B.....	zum Beispiel
z.Zt.	zur Zeit

7 LITERATURLISTE

1. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS: Biochemical Markers of Myocardial Injury: Is MB Creatine Kinase the Choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88(2): 750-763
2. Apple FS, Christenson RH, Valdes R Jr, Andriak AJ, Berg A, Duh S-H, Feng Y-J, Jortani SA, Johnson NA, Koplen B, Mascotti K, Wu AHB: Simultaneous Rapid Measurement of Whole Blood Myoglobin, Creatine Kinase MB and Cardiac Troponin I by the Triage Cardiac Panel for Detection of Myocardial Infarction. *Clin Chem* 1999; 45(2): 199-205
3. Apple FS: Creatine kinase isoforms and myoglobin: early detection of myocardial infarction and reperfusion. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 75-79
4. Braunwald E, Antman EM: Braunwald Heart Disease 5th Edition 1997; Verlag W.B. Saunders Company; S.1202-1204
5. Braunwald E: Braunwald Heart Disease 5th Edition 1997; Verlag W.B. Saunders Company; S.1215-1221
6. Chapelle J-P: Cardiac Troponin I and Troponin T: Recent Players in the Field of Myocardial Markers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(1): 11-20
7. Char DM, Israel E, Ladenson J: Early laboratory indicators of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 1998; 16(3): 519-539, vii
8. Collinson PO: Troponin T or Troponin I or CK-MB (or none ?). *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl. N): N16-N24
9. Cori CF, Cori GT: Polysaccharide Phosphorylase (1947). In: Nobel Lectures: Physiology or Medicine (1942-1962). American Elsevier, New York, 1964: 186-206
10. Dobson JG, Jr., Mayer SE: Mechanisms of Activation of Cardiac Glycogen Phosphorylase in Ischemia and Anoxia. *Circulation Research* 1973; 33:412-420
11. Entman ML, Kaniike K., Goldstein MA, Nelson TE, Bornet EP, Futch TW, Schwartz A: Association of Glycogenolysis with Cardiac Sarcoplasmic Reticulum. *The Journal of Biological Chemistry* 1976; 251:3140-3146
12. Estler C-J: Pharmakologie und Toxikologie 1995, Schattauer Verlag, S. 342-345
13. Fleck E, Frantz E: Complications in PTCA 1991, Verlag Steinkopff Darmstadt; S.3-15
14. Fletterick RJ, Madsen NB: Structures and related functions of phosphorylase a. *Annu Rev Biochem* 1980; 49:31-61
15. Gersh BJ, Braunwald E, Rutherford JD: Braunwald Heart Disease 5th Edition 1997; Verlag W.B. Saunders Company; S.1313-1316
16. GOÄ: Ärztliche Gebührenordnung
17. Heilmeyer LMG Jr, Meyer F, Haschke RH, Fischer EH: Control of Phosphorylase Activity in a Muscle Glycogen Particle. 2. Activation by Calcium. *J Biol Chem* 1970; 245(24): 6649-6656
18. Henion WF, Sutherland EW: Immunological Differences of Phosphorylases. *J Biol Chem* 1957 ; 224:477-88
19. Hierholzer K, Schmidt RF: Instabile Myokardischämie und Myokardinfarkt. Pathophysiologie des Menschen 1991, VCH Verlag; S. 16.19-16.20
20. Hofmann U, Rabitzsch G, Löster K, Handschack W, Noll F, Krause E-G: Immunezymometric assay for the heart specific glycogen phosphorylase BB

- in human serum using monoclonal antibodies. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48(2/3): 132-136
21. Hofmann U: Entwicklung eines Immunoenzymometrischen Assays. Diss. Berlin 1994
22. Kalil-Filho R, Gerstenblith G, Hansford RG, Chacko VP, Vandegaer K, Weiss RG: Regulation of Myocardial Glycogenolysis During Post-ischemic Reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 1991; 23:1467-1479
23. Kato K, Shimizu A, Kurobe N, Takashi M, Koshikawa T: Human Brain-Type Glycogen Phosphorylase: Quantitative Localization in Human Tissues Determined with an Immunoassay System. *J Neurochem* 1989; 52(5): 1425-32
24. Krause E-G, Härtwig A, Rabitzsch G: On the release of glycogen phosphorylase from heart muscle: effect of substrate depletion, ischemia and of imipramine. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48(2/3):77-82
25. Krause E-G, Rabitzsch G, Noll F, Mair J, Puschendorf B: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of myocardial ischaemic injury and infarction. *Mol Cell Biochem* 1996; 160/161: 289-295
26. Krause E-G, Will H, Böhm M, Wollenberger A: The Assay of Glycogen Phosphorylase in Human Blood Serum and Its Application to the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Clinica Chimica Acta* 1975; 58:145-154
27. Krause E-G, Wollenberger A: Cyclic Nucleotides in Heart in Acute Myocardial Ischemia and Hypoxia. *Advances in Cyclic Nucleotide Research* 1980; 12: 49-61
28. Larue C, Calzolari C, Bertinchant J-P, Leclercq F, Grolleau R, Pau B: Cardiac-Specific Immunoenzymometric Assay of Troponin I in the Early Phase of Acute Myocardial Infarction. *Clin Chem* 1993; 39(6): 972-979
29. Lee T, Goldmann L: Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1986; 105: 221-233
30. Mair J, Puschendorf B, Michel G: Clinical significance of cardiac contractile proteins for the diagnosis of myocardial injury. *Advances in clinical chemistry* 1988; 31: 63-98
31. Mair J, Puschendorf B: Aktuelle Aspekte der Labordiagnostik des akuten Myokardinfarktes. *Lab med* 1995; 19: 304-318
32. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G: Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* 1994; 5: 865-872
33. Mair J, Wagner I, Jakob G, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B, Michel G: Different time courses of cardiac contractile proteins after acute myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1994; 231: 47-60
34. Mair J: Cardiac Troponin I and Troponin T: Are enzymes still relevant as cardiac markers? *Clin Chim Acta* 1997; 257: 99-115
35. Mair J: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 79-86
36. Mair J: Progress in Myocardial Damage Detection: New Biochemical Markers for Clinicians. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 1997; 34(1): 1-66
37. Mair P, Mair J, Krause E-G, Balogh D, Puschendorf B, Rabitzsch G: Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB Mass Release After Coronary Artery Bypass Grafting. *Eur Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 543-547
38. Mercer DW: Role of cardiac markers in evaluation of suspected myocardial infarction. *Postgrad Med* 1997; 102(5): 113-122

39. Michael LH, Hunt JR, Weilbaecher D, Perryman MB, Roberts R, Lewis RM, Entman ML: Creatine kinase and phosphorylase in cardiac lymph: coronary occlusion and reperfusion. *Am J Physiol* 1985 ;248(3 Pt 2): H350-9
40. Morrow DA, et al.: Clinical Efficacy of Three Assays for Cardiac Troponin I for Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes: A Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy. *Clinical Chemistry* 2000; 46 (4):453-460
41. Musso P, Cox I, Vidano E, Zambon D, Panteghini M: Cardiac Troponin Elevations in Chronic Renal Failure: Prevalence and Clinical Significance. *Clin Biochem* 1999; 32(2): 125-130
42. Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ: The Family of Glycogen Phosphorylases: Structure and Function. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989; 24(1): 69-99
43. Newgard CB, Hwang PK, Fletterick RJ: The Family of Glycogen Phosphorylases: Structure and Function. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1989; 24(1): 69-99
44. Newgard CB, Littman DR, van Genderen C, Smith M, Fletterick RJ: Human Brain Glycogen Phosphorylase. *J Biol Chem* 1988; 263:3850-3857
45. Panteghini M: Diagnostic application of CK-MB mass determination. *Clin Chim Acta* 1998; 272(1): 23-31
46. Plebani M, Zaninotto M: Diagnostic strategies using myoglobin measurement in myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998; 272(1): 69-77
47. Proux, D , Dreyfus, J-C: Phosphorylase Isoenzymes in Tissues: Prevalence of the Liver Type in Man. *Clin Chim Acta* 1973; 48:167-172
48. Rabitzsch G, Goos H, Nöhring J, Lembcke J, Lindenau K-F, Krause E-G, Parsi R-A, Heine H: Glycogen Phosphorylase b Activity in Human Serum after Acute Myocardial Infarction and Coronary Bypass Surgery. *Cellular and Molecular Aspects of the Regulation of the Heart, Abh. Akad. Wiss. DDR, Akad. Verlag, Berlin* 1984, IN: pp. 251-253
49. Rabitzsch G, Kössler A, Krause E-G: Immunoinhibitionstest für humane Glycogenphosphorylase BB zur Diagnostik des akuten Myokardinfarktes. *Z med Lab diagn* 1989; 30(1): 25-27
50. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause E-G, Dienstl F, Puschendorf B: Immunoenzymometric Assay of Human Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB in Diagnosis of Ischemic Myocardial Injury. *Clin Chem* 1995; 41(7): 966-978
51. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, Noll F, Hofmann U, Krause E-G, Dienstl F, Puschendorf B: Isoenzyme BB of glycogen phosphorylase b and myocardial infarction . *The Lancet* 1993; 341: 1032
52. Rabitzsch G, Noll F, Hofmann U, Krause E-G, Armbruster FP: Basal concentration of the isoenzyme BB of the glycogen phosphorylase b in human blood. *Clinica Chimica Acta*, 214 (1993) 109-111
53. Rabitzsch G, Schache S, Schache J, Lembcke J, Onnen K, Krause E-G: Basalaktivität der Glycogenphosphorylase b im menschlichen Serum. *Z med Lab diagn* 31 (1990), 6: 334-343
54. Rabitzsch G, Schulz H, Onnen K, Kössler A, Krause E-G: Immunoinhibition Assay of the Serum Activity of Human Glycogen Isophosphorylase BB in the Diagnosis of the Acute Myocardial Ischaemia. *Biomed Biochim Acta* 1987; 46(8/9): 584-588
55. Rozenman Y, Gotsman MS: The earliest diagnosis of acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1994. 45: 31-44

56. Schulze W, Krause E-G, Wollenberger A: On the Fate of Glycogen Phosphorylase in the Ischemic and Infarcting Myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1971; 2: 241-251
57. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden: Gesundheitsbericht für Deutschland 1998
58. Tanasijevic MJ, Antman EM: Diagnostic performance of cardiac Troponin I in suspected acute myocardial infarction: Implications for clinicians. *Am Heart J* 1999; 137(2): 203-206
59. Tierney LM, Mc Phee SJ, Papadakis MA: Acute Myocardial Infarction. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 1996. Appleton & Lange, 35 th Edition. S. 330-342
60. Tierney LM, Mc Phee SJ, Papadakis MA: *Current Medical Diagnosis and Treatment* 1996. Appleton & Lange, 35 th Edition. S. 330-331
61. Voet D, Voet JG : *Biochemie*. VCH Verlagsgesellschaft 1992; S. 458-472
62. Wanson J-C, Drochmans P: Role of the Sarcoplasmatic Reticulum in Glycogen Metabolism. *J Cell Biol* 1972; 54:206-224
63. Will H, Krause E-G: Isolierung und kinetische Charakterisierung der Isoenzyme der Glykogenphosphorylase b aus Herz und Skelettmuskulatur des Schweines. *Acta Biol Med Ger* 1972; 28: 919-933
64. Wu AHB: Analytical and clinical evaluation of new diagnostic tests for myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 11-21
65. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun C-C C, Smalling R, Davis B, Habib G, Roberts R: Diagnostic Marker Cooperative Study for the Diagnosis of Myocardial Infarction. *Circulation* 1999; 99(13): 1671-1677

Herrn Prof. Katz danke ich für die Formulierung des Themas, die freundliche Betreuung, seine konstruktiven Vorschläge und die kritische Diskussion der Untersuchungsergebnisse.

Ebenso danke ich meinen Eltern und meinem Mann für die stetige Unterstützung. Desweiteren geht mein Dank an das Personal des Herzkatheterlabors in Gießen und der Intensivstation in Wetzlar für die freundliche Einarbeitung und Unterstützung während der praktischen Arbeit der Dissertation.

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**